

**PLURALITAT PATOGENICA  
DE LA DIABETIS MEL·LITUS**

Comunicació presentada el dia 20 de maig de 1965 pel doctor

**GONÇAL LLOVERAS**

Sots-director del Servei d'Endocrinologia  
de l'Hospital de la Santa Creu i de Sant Pau.  
Barcelona

«La història de la intel·ligència humana és un registre no pas tant del descobriment progressiu de la veritat com de la nostra gradual emancipació de l'error.»

CHANCELLOR KEMP SMITH

1. El descobriment de l'etiologia pancreàtica de certes diabetis experimentals i, sobretot, el descobriment de l'eficàcia terapèutica de la insulina, han ocasionat en la mentalitat del metge, diabetòlegs inclosos, una simplificació excessiva del problema patogènic d'aquesta malaltia tan important des del punt de vista personal i social. Sortosament, altres descobriments menys espectaculars, però, nogensmenys, importants per a comprendre l'organisme diabètic, han obligat a tenir opinions més reals i complexes sobre les causes i els tractaments d'aquest trastorn crònic.

2. El primer motiu de complexitat, ja ens el dóna l'observació del malalt. En aquest punt haig de fer notar que el meu mestre, el doctor Vilaclara, fou qui primer m'ensenyà a observar sense prejudicis doctrinals els diabètics. En aquests darrers quinze anys ha canviat la mentalitat diabetològica; són pocs els partidaris de la unitat patogènica de la diabetis. Des del punt de vista clínic hom classifica, d'entrada, els diabètics en dos grups:

a) els que comencen la malaltia durant la infància, la joventut o els primers lustres de la maduresa. Tenen tendència a la cetoacidosi i, per tant, al coma diabètic. Necessiten insulina habitualment, no toleren règims hipocalòrics i són poc (o no gens) tributaris de la terapèutica amb hipoglucemians per via oral. Estadísticament parlant solen ésser astènics.

b) els que comencen la malaltia ja grans o francament vells; moltes dones en la menopausa; alguns joves des d'una precoç obesitat. Aquesta obesitat poques vegades manca en els antecedents d'aquest tipus de diabètic, bé que la mateixa malaltia pot ja haver-la atenuada. Són, doncs, constitucionalment pícnics. Tenen poca tendència a la cetoacidosi i als comes, però estan molt predisposats a les complicacions vasculars que, cosa important, precedeixen en molts de casos la tríade simptomàtica. Exi-

geixen un règim hipocalòric (no sols de restricció hidrocarbonada), són poc sensibles a la insulina (que moltes vegades els empitjora) i, en canvi, són tractables amb hipoglucemians *per os*.

3. Des del punt de vista genètic les coses no són clares. Els dos tipus de diabetis es barregen familiarment. D'altra banda, sembla evident, per motius estadístics seriosos i per l'aparició de la malaltia en bessons univitel·lins, que existeix una causalitat gènica de la malaltia (probablement es tracta d'un gen recessiu autosòmic). Que la pluralitat patogènica no quedi encara aclarida des de la genètica pot fer pensar que aquesta etiologia sigui única i que siguin precisament els camins patogènics els creadors de la diversitat clínica. L'experiència d'uns ratolins obesos hiperglucèmics amb activitat insulínica del plasma augmentada enfront d'uns hamsters diabètics amb lesions degeneratives del pàncreas i tendència a la cetoacidosi, fan pensar en una dualitat preestablerta gènicament.

4. Ha estat transcendent, en la història actual dels trastorns de la regulació metabòlica, l'estudi de l'activitat insulínica del plasma i el coneixement ultraestructural del pàncreas. Avui, quan parlem de «dèficit insulínic» volem dir moltes coses possibles: cèl·lules pancreàtiques de mida normal, però incapaces de sintetitzar insulina; cèl·lules desproveïdes dels elements no insulínics necessaris per a emmagatzemar l'hormona; alteracions en els mecanismes d'alliberació d'aquests dipòsits; sistema anormal de transport; presència plasmàtica de proteïnes captadores o neutralitzadores; destrucció inadequada d'insulina; necessitats augmentades per les activitats hiperglucemians; acció recíproca inadequada entre insulina i teixits. Doncs bé; des d'aquests diversos punts de vista el dèficit insulínic no és demostrable en tots els diabètics, i fins i tot pot parlar-se d'activitat insulínica augmentada en les llargues etapes inicials de la diabetis del segon grup, és a dir, de l'adult pícnic. Remarquem la importància terapèutica d'aquest fet. Així és lícit de parlar de dos tipus patogènics de diabetis; la insulino-deficient i la no insulino-deficient: tant l'una com l'altra poden ésser expressió d'una tara gènica.

5. L'organisme té molt assegurats els mecanismes hiperglucemians, que estan al servei de les necessitats, habituals o urgents, dels teixits. Les hormones hiperglucemians són: el glucagó, l'adrenalina, els glucocorticoides i, en certa manera, l'hormona de creixement que difereix la seva missió proteosintètica quan les necessitats energètiques no estan assegurades a causa d'una falta d'insulina o d'una aportació calòrica insuficient.

a) No és clar el paper del glucagó en la patogènia de la diabetis. Sembla ésser un mecanisme, en alguns casos, inestabilitzador.

b) L'adrenalina exerceix un paper en la posada en marxa d'una diabetis que esclata en ocasió d'una tempesta emocional, o bé en la inestabilització de la diabetis d'un neurotitzat.

c) Els glucocorticoides constitueixen un mecanisme patogènic de primer ordre en la diabetis del pícnic, en la descompensació d'una dona embarassada, en l'obesitat del Cushing, en l'engreixament d'una climatèrica i, com és lògic, en la denominada diabetis cortisònica. Però el que pot semblar sorprenent i no ho és, és el fet que aquest mecanisme sigui també configurador de la diabetis insulino-deficient. No oblidem que l'accentuació de la neoglucogènesi a càrrec del cortisol té una finalitat: intentar de salvar el metabolisme energètic d'unes cèl·lules afectades per la manca d'activitat insulínica. Això vol dir que sempre que donem insulina insuficient a un diabètic que la necessita i sempre que provoquem hipoglucèmies (absolutes o relatives a la nova homeostasi del diabètic) posem en marxa aquest mecanisme hiperglucemiant que, a la llarga, exercirà un paper en el ritme evolutiu de les complicacions del diabètic (catabolisme, retinopatia, vasculopatia, etc.).

d) L'hormona de creixement és un element patogènic importantíssim en tota diabetis mellitus. En totes les situacions que pressuposen una hiperactivitat hipofisària anterior esdevé un element diabetogen. No cal recordar ara la sèrie d'experiències relatives a una diabetis metahipofisària i l'atenuació dels símptomes diabètics que provoca la hipofisectomia. Tampoc no cal insistir en l'habitual observació d'un brot de creixement que ocasiona (no causa) l'aparició d'una diabetis latent. Però sí que volem remarcar un fet capital: la hipoglucèmia és el gran estímul que posa en marxa l'activitat somatotropa en un sentit no constructiu de les proteïnes, sinó energètic a partir dels lípids, cosa que comporta una alliberació de radicals cetònics. És a dir: catabolisme lipídic i cetoacidosi. El perill crònic i agut per al diabètic és evident.

6. Conclusió: la pluralitat patogènica de la diabetis mellitus és incontrovertible. En uns casos la deficiència insulínica està en els orígens del problema; al darrera vénen els mecanismes hiperglucemiant, sobretot hipòfiso-suprarenals, a intentar de salvar la situació i acaben espatllant-la. Nosaltres, amb les hipoglucèmies, facilitem aquesta resposta contrareguladora nociva.

En uns altres casos, estadísticament més nombrosos, aquests mecanismes contrareguladors són primaris, i són l'obesitat i els règims insuficientment restrictius en greixos el que els facilita. Una insulinoteràpia inadequada també els facilita precisament perquè provoca obesitat i hipoglucèmia. Les conseqüències terapèutiques són evidents.

*DISCUSSIÓ**DR. ALEMANY i VALL*

Al doctor LLOVERAS li preguntaria si amb motiu de *shocks* psíquics continuats, per dificultats professionals, es poden produir glucosúria i glicèmia alta que durin setmanes o mesos i que després no deixin rastre.

*DR. LLOVERAS*

El doctor ALEMANY VALL pregunta quina importància patogènica pot tenir el *shock* emotiu. Doncs bé, l'exaltació emotiva que s'expressa a través de l'activitat adrenalítica pot, en primer lloc, facilitar la desclosa d'una diabetis latent, i, a més, convertir en inestable una diabetis que era compensable fàcilment.

Però l'adrenalina no té el valor etiopatogènic del complex hiperglucemiant centrat per la cortisona i per l'hormona del creixement.