

# TEST DE TOLERANCIA A LA GLUCOSA EN LA HEPATOPATIA ALCOHOLICA

Dr. OMAR O. VARELA

El desempeño de nuestras tareas profesionales en una Sala de Clínica Médica nos ha permitido observar la alta frecuencia de internación de pacientes etilistas, portadores de una o más afecciones cuyo origen se halla íntimamente unido a la ingesta de alcohol.

Para nuestro estudio hemos tomado 25 pacientes internados en la Sala III del I.G.S.M., sede de la Cátedra de Medicina Interna "D", y bajo la dirección de su Titular hemos realizado el presente trabajo.

## MATERIAL Y METODOS

Se han estudiado 25 pacientes con hepatopatía de origen alcohólico, mediante examen clínico, hemograma, eritrosedimentación, serología para sífilis, colesterolemia, hepatograma, bilirrubinemia, glucemia, uremia, electroforesis proteica y orina.

En todos los casos fue corroborada la lesión mediante biopsia hepática realizada con aguja de Menghini, y en 23

casos se observó la lesión hepática mediante laparoscopia.

En cuanto al estudio de sobrecarga simple de glucosa se realizó bajo las siguientes condiciones: enfermo en ayu- de 100 grs. de glucosa diluida en 500 cc. de agua.

Posteriormente se realizaron determinaciones a los 30, 60, 90 y 120 minutos.

En ninguno de los pacientes se demostró por la clínica que padeciera trastornos disabsortivos.

El método utilizado para la determinación química fue el de Somogy-Nelson.

Los estudios histopatológicos fueron realizados por el Dr. R. Casttelleto, del Servicio de Patología del mismo Hospital.

Con el criterio de metodizar la exposición detallaremos sucesivamente la participación del hígado en el metabolismo de los glúcidos, en forma suscita por ser conocida. Luego nos referiremos a la prueba de sobrecarga a la

glucosa. Expondremos la experiencia mundial recogida en el material bibliográfico a nuestro alcance y finalmente detallaremos la nuestra al respecto.

## HIGADO Y METABOLISMO DE LOS GLUCIDOS

Los Hs. de C. ingresan al organismo ya sea como polisacáridos —almidón— o como azúcares más sencillos —sacarosa—.

En el intestino los poli y oligosacáridos se simplifican llegando a términos solubles y difusibles, como son la glucosa, la galactosa y la fructuosa entre otros.

La penetración al hígado se hace por vía portal, y de allí en parte son retenidos y en parte enviados a la circulación general.

Es necesario destacar la privilegiada ubicación del hígado, lugar de pasaje obligado de los elementos nutricios que provienen del tubo digestivo.

En aquel los azúcares son transformados en glucosa y ésta se deposita como glucógeno, siendo por lo tanto éste el azúcar de reserva depositado en dicho órgano.

Ya en 1885 C. Bernard, al descubrir el glucógeno hepático señalaba su carácter de mayor reservorio del organismo.

Asimismo este órgano es capaz de despolimerizar el glucógeno originando glucosa por el mecanismo denominado "glucólisis". Proceso todo él, que significa un mecanismo de ahorro o almacenamiento por una parte, y de gasto o desmoronamiento por otra; ambas partes se hallan en un equilibrio dinámico permanente.

En el hígado, la glucosa y la fructuosa se fosforilan por el ATP con el concurso de enzimas —transfosforilasas— denominadas glucoquinasa y fructoquinasa. La glucoquinasa cataliza la transformación de glucosa en glucosa 6 fosfato. La fructoquinasa transforma la fructosa en fructosa-1 fosfato. Este compuesto es a su vez transformado por una aldolasa hepática en dihidroxia-cetona-fosfato y gliceroldehído. Este puede ser reducido por una alcoholdehidrogenasa hepática, llevado a glicerol, o bien se fosforila formando gliceraldehído-3-fosfato.

Por intervención de una aldolasa se logra posteriormente la fructosa-1-6 difosfato que hidrolizada por una fosfatasa específica le hace perder fosfato transformándola en fructosa-6 fosfato. A esta altura interviene una fosforilasa hepática que la transforma en glucosa-6 fosfato primero luego en glucosa-1 fosfato y finalmente en glucógeno.

Sin embargo ya no se acepta en forma tan absoluta que la fosforilasa sea simplemente la enzima que cataliza dos procesos.

El esquema de la gluconeogénesis nos permite apreciar por qué todo azúcar capaz de transformarse en fructosa o glucosa puede ser almacenado como glucógeno en el hígado.

*Glucogenolisis.* — El glucógeno es simplificado por la actividad de una enzima desramificante y luego por intervención de fosforilasas. La fosforólisis significa la ruptura del enlace glucosídico por acción del ácido fosfórico inorgánico. Se separa la glucosa terminal del polisacárido, uniéndose al fosfato inorgánico y formando glucosa-1 fosfato. Aparece así un nuevo grupo oxhidrilo terminal y la enzima puede actuar otra vez.

La fosfoglucomutasa —una enzima— transforma la glucosa-1 fosfato en glucosa-6 fosfato, quedando de esa manera conectados los procesos de glucogenolisis y glucolisis.

Para concluir diremos que la glucosa hepática puede ser utilizada por el órgano o enviada a la circulación, cumpliendo un ciclo.

## PRUEBA DE SOBRECARGA A LA GLUCOSA

La prueba de sobrecarga simple a la glucosa o también denominada "test de tolerancia a la glucosa" (GTT en la nomenclatura anglosajona), consiste en la administración oral de 100 grs. de glucosa y el examen de la curva de glucemia. Para dicha prueba en los niños suele utilizarse 1,75 grs. de glucosa por kgr. de peso.

Los 100 grs. de glucosa se dan disueltos en 500 cc. de agua y se hacen determinaciones de glucemia a los 30, 60, 90 y 120 minutos posteriores a la ingesta.

*Curva normal.* — Se caracteriza por una primera fase de hiperglucemia, que alcanza rápidamente la cifra máxima de 1,60 grs. por mil, considerándose patológicos los valores por encima de 1,80 grs. por mil dentro de la primera fase.

La segunda fase o normoglucémica se alcanza dentro de las dos horas y a ella sigue una fase hipoglucémica con cifras ligeramente subnormales. En síntesis, la curva describe un ascenso rápido, en "aguja", con descenso rápido también, y una leve onda negativa final.

*Curva agrandada o de tipo diabético.* — Se caracteriza por los siguientes elementos: altura superior a 1,80 grs. por mil en la fase hiperglucémica; aparición tardía de la cifra máxima que normal-

mente se alcanza antes de la primera hora y alargamiento notable de la duración de la onda hiperglucémica.

*Curva alta.* — En ella, aunque no sea prolongada se alcanzan precozmente las cifras máximas y el descenso es también rápido. Se observa en el hipertiroidismo, afecciones hipofisarias hiperfuncionales y en la insuficiencia hepática.

*Curva baja.* — En ella la fase hiperglucémica es mínima. Puede observarse en el hipotiroidismo, hipopituitarismo y enfermedad de Addison.

*Curva invertida.* — Es decir, inicialmente plana por ausencia de fase hiperglucémica y luego negativa por el descenso a cifras marcadamente hipoglucémicas. Ejemplo típico de ello es el hiperinsulinismo.

*Curva bifásica.* — En ella se observa una fase hiperglucémica de tipo diabetoide y luego una marcada hipoglucemia.

## INTRODUCCION AL TEMA

La diabetes mellitus es un síndrome clínico común, caracterizado por poliuria, polidipsia e hiperglucemia, siendo de una etiología variable.

Una causa del síndrome puede ser un desorden hepático, aun cuando ha sido extensamente tratado desde 1906 por Naunyn, y posteriormente, haciendo un salto sobre numerosos trabajos al respecto, diremos que en 1956 Vachon y Aymard, en 1961 Bloodflorth, en 1964 Domart y colaboradores, en 1965 Bedry y Charles y en 1967, Samols y Holsflorth, expusieron todo lo que actualmente se conoce del tema.

### CONCEPTO DE DIABETES HEPATÓGENA:

La idea de que la enfermedad crónica del hígado lleva primero a dificult-

tades en la tolerancia de la glucosa y eventualmente a una diabetes clínica en una gran proporción de pacientes, fue primero observada por Naunyn en 1906 y la designó en ese entonces como "diabetes hepatógena".

Creutzfeld y colaboradores en 1962 arguyeron que no solamente hay un aumento de la diabetes mellitus en la cirrosis hepática, sino también problemas de tolerancia a la glucosa y mayor resistencia exógena a la insulina ocurriendo ello sin manifestaciones clínicas de diabetes. Sugirieron por lo tanto que la cirrosis hepática debiera considerarse como una condición prediabética o latente; pero no resulta claro del estudio realizado por los autores lo que estos términos indican.

Por otra parte, Bloodworth en 1961 sugirió que la diabetes mellitus causa hígado graso, y que ello progresivamente conduce a la cirrosis. Sin embargo no hay evidencias que avalen esta suposición.

Las observaciones de la doctora C. Megyesi indican que la diabetes hepatógena es meramente la última manifestación de dificultades progresivas en la tolerancia a la glucosa debida a uno o más defectos locales o sistémicos, que ocurren en las enfermedades crónicas del hígado, siendo nosológicamente diferente de la diabetes esencial, donde la función del hígado es normal.

Sin embargo no es posible en un individuo diferenciar en base a los test de glucosa y tolbutamida, la diabetes hepatógena de la esencial.

#### ABSORCIÓN Y ELIMINACIÓN DE GLUCOSA POR EL HÍGADO

La influencia que tienen en la tolerancia a la glucosa oral o endovenosa, los cambios en la capacidad hepática de

"tomar" o "soltar" glucosa, y el rol de la insulina en estos procesos son muy contradictorios.

No puede decirse que los shunts porto-sisteémico de la glucosa, o una absorción deficiente de la misma por el hígado, sean la causa principal de la diabetes hepatógena, ya que estos defectos no explican:

- a) la hiperglucemia en ayunas en una gran proporción de casos;
- b) la asimilación de glucosa inyectada por vía endovenosa rápida y
- c) la falta de evidencia de que la anastomosis porto-cava quirúrgica dificulta también la tolerancia a la glucosa en pacientes con enfermedades crónicas.

#### RESISTENCIA A LA INSULINA E HIPERINSULINEMIA EN ENFERMEDADES HEPÁTICAS CRÓNICAS

Es reconocida la relativa insensibilidad a la acción hipoglucemiante de la insulina exógena —resistencia a la insulina exógena— que sucede a una cantidad de condiciones, por ejemplo: Síndrome de Cushing, Acromegalia, Distrofia Lipoatrófica y Obesidad Simple. Aunque la tolerancia a la glucosa puede ser normal en el momento en que primero se detecta la resistencia a la insulina, en todas estas condiciones hay una alta incidencia de diabetes.

Condiciones asociadas con la resistencia exógena a la insulina también muestran resistencia endógena que se refleja por el aumento exagerado de insulina en el plasma, luego de la administración de glucosa por vía endovenosa u oral.

La resistencia exógena a la insulina en las enfermedades crónicas del hígado

se halla reconocida desde los trabajos de Danowsky y colaboradores en 1957, Creutzfeld en 1962 y Magyar y Marton en 1963; pero la resistencia endógena a la misma aún no se ha demostrado.

Los resultados obtenidos por la doctora Clara Megyessi, revelarían que la resistencia endógena precede a la aparición de la dificultad a la tolerancia de la glucosa. Asimismo sugiere la posibilidad de que la resistencia endógena a la insulina es el primer paso en la producción de diabetes hepatógena.

Continuando con su teoría, en la enfermedad del hígado inicialmente habría un aumento exagerado, compensatorio, de la secreción de insulina, como reacción al estímulo hiperglucémico, lo que mantendría aparentemente una tolerancia a la glucosa en niveles normales. Posteriormente la hipersecreción de insulina no resulta adecuada para mantener la tolerancia normal y aparece una etapa de tolerancia dificultosa o insuficiente. Eventualmente sigue la descompensación, con relativa deficiencia de insulina y la aparición de diabetes franca.

En esta etapa, pese al mayor estímulo hiperglucémico para la secreción de insulina, los niveles de ésta en el plasma, luego de la sobrecarga de glucosa oral o endovenosa, son más bajos.

Por último puede haber descompensación pancreática total con producción de diabetes de tipo insulinoпрivo, lo que es relativamente raro, quizá porque son pocos los pacientes que sobreviven lo suficiente como para desarrollarla.

#### POSIBLES CAUSAS DE RESISTENCIA A LA INSULINA EN HEPATOPATÍAS CRÓNICAS

Existen muchas causas posibles de generar una resistencia a la insulina en padecimientos crónicos del hígado.

Se ha sugerido que hay más de un tipo de insulina en sangre, la que luego de su secreción por el páncreas, sufre una transformación en el hígado —u otro sitio— de una u otra forma. No obstante hay pocas evidencias que avalen esta opinión.

Lo evidenciado corrientemente sugiere, por el contrario, que por medio de métodos especiales puede dosarse la totalidad de la insulina presente en la sangre y que toda la insulina medida es fisiológica y metabólicamente activa, según lo demostrado por Samols y Marks en 1966.

Desde que el 50 por ciento de la insulina que llega al hígado desaparece durante un simple pasaje podría anticiparse que la toma hepática de insulina se vería dificultada en aquellos casos de enfermedades hepáticas con shunts sistémicos de sangre. Así, una proporción más alta que la normal de insulina segregada por el páncreas en la vena porta, podría muy bien tener acceso al sistema circulatorio sin pasar por el hígado.

La hiperinsulinemia así producida —hiperinsulinemia sistémica— podría conducir a una *resistencia a la insulina*; ello por analogía con otros sistemas en que la exposición constante de los tejidos a una alta concentración de sustancias metabólicamente activas, provocan tolerancia a su actividad.

Esta proposición teórica no permite ser avalada en las observaciones de pacientes con hiperinsulinismo por un insulinoma, en los que es rara la resistencia endógena y exógena a la insulina.

Otros autores como Lang y colabs. en 1954, sugirieron que la acción de la insulina en los tejidos periféricos se enfatizaba por un factor hepático. Schwartz y Mertz, en 1957, señalaron

que habían podido aislar un factor de tolerancia a la glucosa del hígado de ratas. Posteriormente, Geiger, en 1958, remostró en preparaciones aisladas de cerebro, que la función normal cerebral y la utilización de glucosa podía solamente mantenerse cuando el hígado se hallaba presente en el circuito de perfusión, o cuando se agregaban al cerebro perfundido, nucleósidos, uridine y cistina.

En el hombre, Elrick y cols. en 1962, observaron mejorías a la tolerancia de glucosa durante el tratamiento con uridine y cistina, en pacientes con afecciones hepáticas y con pruebas de tolerancia a la glucosa previamente alteradas.

Se ha sugerido que niveles elevados de plasma NEFA —ácidos grasos libres, pueden en ciertas circunstancias actuar como antagonistas de la insulina (Randle - 1963). Por el contrario la ya citada Dra. Megvessi y las publicaciones de Mortiaux y Dewson en 1961 y Mombelloni y Spandriol, en 1967, dicen no haber hallado que el nivel del plasma NEFA se eleve en pacientes con enfermedades crónicas del hígado, salvo cuando la diabetes también está presente, aunque la resistencia a la insulina endógena es universal.

Por lo tanto NEFA no parece ser importante en la producción de resistencia a la insulina en enfermedades crónicas del hígado. No se sabe que existan investigaciones tratando de evidenciar un inhibidor específico de la actividad de la insulina en los cirróticos.

Por último considerando el problema desde otro punto de vista, Yeld halló 2 pacientes con diabetes mellitus en 131 necropsias de casos de cirrosis de Laennec. Blumeneau en un estudio similar de 126 autopsias de cirróticos halló 4 casos de diabetes mellitus. Por su parte

Robert halló una incidencia del 7.6 % de diabetes mellitus en 118 necropsias de cirróticos; en esta misma serie la incidencia de diabetes en no cirróticos fue de 2.4 %.

En la clínica Mayo, Wilder halló solamente 17 casos —0.7%— de 2584 casos clínicos de diabetes que habían padecido hepatitis o cirrosis y concluyó en que la asociación por lo tanto no

era frecuente.

#### *Nuestra experiencia*

Los enfermos asistidos por nosotros tenían una edad promedio de 51.3 con edades extremas de 31 años el más joven y 72 años el más viejo.

Solamente tenían antecedentes diabéticos personalmente y no de tipo familiar dos pacientes —casos 3 y 4—.

La ingesta de vino —enolismo— tuvo un promedio de 2700 cc. con extremos de ingesta entre 1000 cc —caso n° 6— y 6000 cc. —caso n° 18—.

Solamente 9 pacientes ingerían bebidas destiladas —ginebra, etc.— —casos 1, 3, 6, 10, 11, 13, 16, 18 y 19— en una proporción de 200 cc. de promedio.

Al momento de su ingreso los diagnósticos de enfermedades fueron: Gastritis 1; Hemorragia Digestiva 3; Edeemas 3; Insuficiencia Cardíaca Congestiva 2; Polineuropatía 9; Delirium Tremens 3 —uno de éstos durante su evolución demostró síntomas de polineuropatía carencial—; Ginecomastia 1; Pielonefritis 2 a Ictericia Hepatocelular 1.

El estudio laparoscópico fue realizado en 23 casos no pudiéndose realizar en 2 por negativa del paciente a someterse al estudio.

De los 23 casos, en 12 se realizó punción biopsia dirigida, siendo el resto —13 casos— biopsiados a ciegos.

El estudio comparativo del resultado histopatológico y las curvas de glucemia se muestran a continuación, no

detallando en esta oportunidad los casos en forma individual, pero estando a disposición.

### GLUCEMIAS

CASO	BIOPSIA HEPATICA	AYUNAS	30	60	90	120
1	Fibrograso	0.90	1.39	1.40	1.30	1.20
2	Cirrosis	0.77	1.10	1.30	1.10	0.70
3	Fibrosis	2.36	2.90	3.10	3.20	3.20
4	Fibrograso	1.52	1.68	2.44	3.08	2.92
5	Cirrosis	0.73	1.00	1.10	0.90	0.80
6	Cirrosis	1.07	1.00	1.20	1.10	1.00
7	Cirrosis	1.18	1.25	1.40	1.20	1.20
8	Fibrosis	1.10	1.20	1.30	1.15	0.90
9	Cirrosis	1.10	1.12	1.12	1.45	1.05
10	Fibrograso	0.83	0.97	1.32	1.00	0.83
11	Hepatitis	1.15	1.29	1.84	1.12	1.00
12	Fibrosis	1.15	1.28	1.39	1.60	1.00
13	Cirrosis	1.15	1.26	1.66	1.40	1.29
14	Hepatitis	1.20	1.35	1.56	1.95	1.86
15	Fibrograso	1.37	2.22	1.56	1.45	1.26
16	Fibrograso	1.10	1.14	1.24	1.56	1.12
17	Fibrograso	1.15	1.21	1.40	1.25	1.18
18	Fibrograso	1.00	1.20	1.56	1.14	1.14
19	Fibrograso	0.88	0.84	0.76	0.52	0.60
20	Cirrosis	0.86	1.03	1.45	1.84	1.42
21	Cirrosis	0.90	1.00	1.40	1.40	1.30
22	Fibrograso	1.14	1.28	1.38	1.66	1.30
23	Fibrosis	0.83	1.20	1.45	1.25	1.10
24	Cirrosis	0.90	0.92	1.23	1.12	1.31
25	Fibrograso	0.62	1.14	1.24	1.56	1.12

## CONCLUSIONES

En base a lo expuesto hasta el caso nº 25, y tomando como referencia la prueba de sobrecarga simple de glucosa en los pacientes portadores de hepatopatía alcohólica, estudiados por nosotros, podemos colegir lo siguiente:

— Solamente en uno —4 %— se alcanzaron valores francamente patológicos en forma inmediata (Caso nº 3).

— Se obtuvieron curvas de tipo diabético o agrandas en el 8 % —casos 3 y 4—.

— La fase normoglucémica —detallada anteriormente no se logró a los 120 minutos en un 36 % —casos 3, 4, 13, 14, 15, 20, 21, 22 y 24.

— No hemos encontrado curvas “altas”, exceptuando los pacientes de los casos nº 3 y 4, reconocidos previamente como diabéticos.

— Destacamos que el método utilizado para determinar las glucemias fue el de Somogy-Nelson, en tanto desco-

nocemos el método utilizado por los otros autores al no constar en las publicaciones.

— No hemos hallado en la literatura nacional experiencia publicada referente al tema a fin de cotejar resultados.

— En tanto, cotejando con la experiencia extranjera, encontramos un porcentaje más elevado —36 % de curvas diabéticas.

— Dichas curvas diabéticas han podido hallarse tanto en pacientes cirróticos —casos 13, 20, 21 y 24— como en los portadores de hígado fibrograso —casos 3, 4, 14, 15 y 22. Es decir que la alteración metabólica —dismetabolismo— puede detectarse aún antes que el paciente sea portador de una cirrosis histopatológica.

— Por último, sin entrar a discutir la etiopatogenia de la diabetes en los pacientes portadores de una hepatopatía alcohólica, creemos en la existencia de una estrecha relación entre ambos procesos.