

## UN ESTUDIO PRELIMINAR DEL COCIENTE D : N EN LOS PERROS DIABETICOS ALOXANICOS

L. M. GARCÍA PUENTE, F. GRANDE y J. C. DE OYA

Instituto de Investigaciones Médicas. Madrid. Director:  
Prof. C. JIMÉNEZ DÍAZ.

El cociente D : N (dextrosa : nitrógeno) fué introducido por MINKOWSKI para estudiar la alteración metabólica característica de los animales pancreatomizados. Dicho autor encontró un valor medio de 2,8 para este cociente, que consideró constante en el animal con diabetes pancreopriva, interpretando esta constancia como una expresión de la neoglicogénesis exclusiva a partir de proteínas. En efecto, según la teoría de la "no utilización", toda la glicosa producida en el organismo debe ser eliminada, y por tanto, en el animal sometido a una dieta exclusivamente proteica la constancia de la relación entre las cantidades de glicosa y nitrógeno eliminadas debe ser considerada como una indicación de la producción exclusiva de azúcar a expensas de material nitrogenado.

No es este el momento de hacer una referencia de la amplia literatura existente acerca del cociente D : N, ni mucho menos discutir el alcance del mismo. Esto ha sido hecho por diversos autores, y el lector puede encontrar fácilmente los datos correspondientes en los libros clásicos de LUSK y MACLEOD y en el conocido trabajo de GEELMUYDEN, o el más moderno de RAPPORT. Por lo que a nosotros interesa, queremos señalar solamente que la constancia del cociente D : N, supuesta por MINKOWSKI, no fué comprobada por otros autores alemanes, como PFLUEGER y EMBDEN, y que recientemente SOSKIN ha dedicado un extenso estudio a esta cuestión, que ha venido a demostrar indudablemente la variabilidad de dicho cociente. Este autor, trabajando con animales pancreatomizados, previamente tratados con insulina y con la herida operatoria curada, pudo demostrar, como ya habían observado MACLEOD y MARKOWITZ, que el cociente D : N tiende a bajar conforme progresa la diabetes, y que en ningún caso puede considerarse una constante fisiológica.

Desde un punto de vista teórico, el interés del cociente D : N está en que puede permitir, si se interpreta debidamente, obtener una idea de la clase de materiales empleados para la neoglicogénesis en el organismo diabético. Entre los partidarios de la teoría de la sobreproducción se ha manifestado siempre considerable interés para estudiar el efecto de la dieta grasa sobre el cociente D : N de los perros pancreoprivos. Una elevación de dicho cociente, en tales circunstancias, sería evidentemente una indicación de la transformación de grasas en hidratos de carbono. Esta demostración experimental es di-

fícil de obtener, dada la situación del animal pancreatomizado, aunque algunos autores (SOSKIN) han obtenido datos positivos en este sentido. Uno de nosotros (F. G.) realizó ya hace años algunos estudios a este respecto, sin poder obtener resultados completamente demostrativos.

Ciertamente, el problema de la neoglicogénesis a partir de las grasas no constituye hoy un campo de discusión tan enconado como hace años, y por otros métodos se ha podido demostrar la realidad de tal transformación y sus posibles vías. Sin embargo, el animal aloxánico constituye un sujeto ideal para intentar el estudio del efecto de la dieta grasa sobre el cociente D : N, ya que estos animales toleran la alimentación grasa mucho mejor que los pancreatomizados. Por este motivo hemos estimado conveniente realizar un estudio sistemático de la cuestión aplicando así al estudio de la diabetes aloxánica uno de los métodos más clásicamente empleados en el de la diabetes pancreática experimental.

Las experiencias que van a ser reseñadas constituyen sólo una parte de las observaciones que hemos realizado. La exposición total de las mismas constituirá la tesis de uno de nosotros (L. M. G. P.), debiendo ser considerada la presente nota como una comunicación preliminar a dicha tesis. En este lugar queremos consignar nuestra gratitud al Dr. R. LARA y al Sr. T. SOBRINO por la ayuda prestada durante algunas etapas de nuestro trabajo.

### MATERIAL Y MÉTODOS DE ESTUDIO.

Se emplearon en estas experiencias 7 perros con diabetes aloxánica estable, en los que se practicó la recogida de orina en la forma habitual, manteniéndolos encerrados en jaulas metabólicas adecuadas. Normalmente los animales estaban sometidos a una dieta de despojos de matadero (casi exclusivamente intestino y estómago de vaca). Durante los períodos de dieta proteica se administraban 500 gramos de dicha alimentación, lo que equivalía a unos 100 gr. de proteínas, según análisis. La dieta grasa consistió en una cantidad isocalórica de tocino.

Las pruebas fueron practicadas en distintos períodos de varios días durante el curso de la diabetes, siendo estos períodos comparables dada la estabilidad de la diabetes en los animales elegidos. Los períodos de observación, por otra parte, fueron elegidos solamente teniendo en cuenta las conveniencias del trabajo en el laboratorio, y sin ninguna relación con el estado del animal, que, repetimos, era sensiblemente igual en las distintas épocas de experimentación.

Las determinaciones de nitrógeno y glicosa se practicaron sistemáticamente por duplicado, mediante los métodos de KJELDAHL y SHAFFER-HARTMANN, respectivamente.

## RESULTADOS.

En la tabla I presentamos los resultados de una primera serie de observaciones realizadas sobre los 5 perros diabéticos aloxánicos 131, 132, 149, 174 y 187, sometidos a la dieta antes descrita como dieta proteica. Esta primera serie de observaciones comprende un total de 94 determinaciones de cociente D : N, cuyos valores, como puede verse, oscilan alrededor de la cifra 2,8 dada por MINKOWSKI; pero mostrando una dispersión bastante amplia y con evidente tendencia a dar valores algo más bajos que los de este autor. En la misma tabla reproducimos la distribución de los valores obtenidos por Sos-

KIN en 138 observaciones sobre 10 perros pancreatectomizados. Nuestros valores tienden en general a ser ligeramente más bajos que los obtenidos por el autor norteamericano, y sólo un 13 por 100 de los mismos se encuentra dentro de la zona de MINKOWSKI (2,66-3,16). El efecto de la dieta grasa sobre el cociente D : N se estudió en 4 animales (perros 131, 149, 194 y 336), presentándose los resultados en la tabla II. Puede observarse que los cocientes tienen una cierta tendencia a disminuir durante el período de la dieta grasa, a pesar de la disminución de la eliminación de nitrógeno. Sólo en el perro 194 se mantiene ligeramente superior el cociente durante la dieta grasa.

TABLA I

DISTRIBUCION DE LOS VALORES DE 94 DETERMINACIONES DE COCIENTE D : N PRACTICADAS EN CINCO PERROS CON DIABETES ALOXANICA, EN COMPARACION CON LA DISTRIBUCION OBTENIDA POR SOSKIN EN LOS DIABETICOS PANCREOPRIVOS (138 determinaciones en 10 perros).

Valor del cociente D : N	Perros aloxánicos		Valores de SOSKIN
	Número total	Idem por ciento	Por ciento
Superior a 3,16 .....	12	13	11
Entre 3,16 y 2,62 (Zona de Minkowski) .....	12	13	24
Entre 2,61 y 2,00 .....	25	26	31
Entre 1,99 y 1,00 .....	28	30	26
Menor de 1,00 .....	17	18	8

TABLA II

VALORES MEDIOS DE LOS COCIENTES D : N EN PERROS DIABETICOS ALOXANICOS SOMETIDOS A DIETA PROTEICA Y DIETA GRASA

Perro número	Dieta proteica 1		Dieta grasa		Dieta proteica 2	
	Días	D : N	Días	D : N	Días	D : N
131.....	10	2,40	18	2,05	9	1,90
149.....	12	2,70	17	1,64	9	2,20
194.....	7	2,65	6	2,71	—	—
336.....	8	3,27	5	2,05	—	—

Dieta proteica 1, se refiere al período proteico anterior a la dieta grasa, y Dieta proteica 2 indica el período de dieta proteica que sigue inmediatamente a la dieta grasa.

TABLA III

VALORES MEDIOS DE LOS COCIENTES D : N CALCULADOS DE LA MANERA CLASICA Y CORREGIDOS SEGUN DRURY EN PERROS ALOXANICOS SOMETIDOS A DIETA PROTEICA Y GRASA

Perro número	Dieta proteica 1		Dieta grasa		Dieta proteica 2	
	D : N	Id. corregido	D : N	Id. corregido	D : N	Id. corregido
131.....	2,40	6,55	2,05	12,90	1,90	7,82
149.....	2,70	6,50	1,64	10,70	2,20	6,97
194.....	2,65	14,2	2,71	21,00	—	—
336.....	3,27	6,85	2,05	12,03	—	—

Los datos corresponden a los períodos señalados en la tabla II.



## DISCUSIÓN.

Las datos que acabamos de exponer indican, por lo pronto, que el cociente  $D : N$  en los perros con diabetes aloxánica muestra la misma variabilidad que ha sido señalada por SOSKIN y otros autores en la diabetes pancreática. No se trata, por tanto, de una magnitud fisiológica constante, y difícilmente podemos admitir la significación dada por MINKOWSKI, cuando en el caso de los animales aloxánicos estudiados por nosotros se trata de perros con cuadros diabéticos sumamente estables. No habiendo variado sensiblemente la intensidad del trastorno diabético durante el período de observación, no podemos explicar las variaciones del cociente como consecuencia de la eliminación de las reservas existentes en el organismo, según se hacía para explicar el cociente más elevado en los primeros días después de la pancrectomía. Tampoco podemos explicar los valores bajos por la llamada disminución premortal por los autores, pues nuestros perros siguieron en todos los casos viviendo en condiciones idénticas largo tiempo después de haber practicado estas determinaciones.

El principal error del cociente  $D : N$ , en cuanto a su interpretación teórica, depende, sin embargo, más que de las dificultades técnicas, del hecho de que se ha aceptado que la eliminación de glicosa urinaria representa la totalidad de la neoglicogénesis del organismo diabético sometido a una dieta desprovista de azúcar. Para que este razonamiento fuera válido habría que admitir que el organismo del animal diabético es completamente incapaz de utilizar la glicosa. En la actualidad hay buenas razones para admitir que el organismo diabético utiliza una cantidad de glicosa comparable a la que consume el animal normal, y que la diferencia fundamental entre unos y otro estriba en que el primero necesita un nivel glicémico más elevado para que el consumo de glicosa alcance dicho valor normal. Por este motivo la verdadera medida de la neoglicogénesis no vendría dada por la cantidad de glicosa eliminada, sino por ésta, más la cantidad consumida por el organismo. Este es el sentido de la corrección del valor del cociente  $D : N$  introducida por DRURY. Este autor, en efecto, toma como numerador la suma de la glicosa eliminada por la orina, más la que corresponde a la utilización por el organismo. De este modo los valores del cociente ascienden a cifras entre 5 y 6, según DRURY.

Teniendo en cuenta lo que precede, hemos realizado el estudio de los cocientes  $D : N$  en nuestras condiciones experimentales aplicando la corrección propuesta por DRURY, calculando el consumo teórico de glicosa en 0,24 gr. por kilogramo de animal y hora. En la tabla III presentamos el resultado de esta corrección en comparación con los valores directamente obtenidos que fueron expresados en la tabla II. Estos resultados muestran claramente que el valor del

cociente  $D : N$  durante la dieta proteica es muy superior al habitualmente admitido, e incluso al dado por DRURY. De hecho, este valor se halla al menos en un caso por encima del  $D : N$  teórico máximo posible. En efecto, la transformación de todo el carbono de la proteína en azúcar daría un  $D : N$  del orden de 6,9, según nuestro cálculo. Los valores de la literatura oscilan entre 6,37 (GEELMUYDEN) y 8,3 (BURN y MARKS).

Puede admitirse, por tanto, que tres de los animales están formando azúcar sólo a expensas de proteínas; pero en el otro es preciso que una parte del azúcar se haya formado de otro origen.

Cuando los animales pasan a la dieta grasa, se observa en todos ellos un evidente aumento del valor del cociente  $D : N$ , que sobrepasa sin excepción los límites máximos de la neoglicogénesis proteica. No cabe duda, por tanto, que de ser lícito el razonamiento que hemos aplicado, hemos de considerar estos datos como una demostración de que la grasa administrada se emplea para la formación de azúcar en el organismo del animal con diabetes aloxánica.

Es evidente que esta demostración, como antes indicamos, no es necesaria, pero creemos que constituye un dato más obtenido por el empleo de un método clásico en favor de la transformación de las grasas en hidratos de carbono.

Señalemos finalmente que estos resultados, aunque calculados de acuerdo con las ideas de DRURY, están en desacuerdo con el criterio de este autor, según el cual la neoglicogénesis de proteínas basta para explicar el consumo y la eliminación de hidrocarbonados en el animal diabético. En el caso de nuestros animales aloxánicos, esto ocurre la mayoría de las veces durante la alimentación proteica; pero al ser sometidos a una dieta grasa, la suma de glicosa consumida y eliminada desciende mucho menos que la eliminación de nitrógeno, y, por lo tanto, el valor del cociente  $D : N$  asciende a límites incompatibles con la neoformación exclusiva a partir de proteínas. En estos casos, y suponiendo, como antes hemos dicho, que el animal sigue teniendo un consumo de glicosa de valor normal, los resultados obtenidos demostrarían la transformación de grasas en azúcar en el organismo del animal diabético por aloxana.

## CONCLUSIONES.

Se ha estudiado el cociente  $D : N$  en una serie de 7 perros con diabetes aloxánica estable, en diversos períodos de tiempo y con dietas exclusivamente proteica y rica en grasas. Los valores recogidos en 94 observaciones sobre 5 de dichos animales sometidos a dieta proteica se distribuyen alrededor de los valores clásicos de MINKOWSKI, con tendencia a un predominio de las cifras inferiores al valor medio de 2,8 de este autor. La distribución hallada da también valores algo más bajos que la de SOSKIN.

La administración de grasa produce un des-

censo del valor del cociente D : N calculado en la forma clásica.

Cuando los valores del cociente D : N se calculan corrigiéndolos según DRURY, se obtiene una elevación considerable de los mismos durante la dieta grasa, lo que es considerado como una indicación de la transformación de las grasas en azúcar, en el organismo del animal diabético aloxánico.

#### BIBLIOGRAFIA

- BURN, J. H. y MARKS, H. P.—*J. Physiol.*, 61, 497, 1926.  
DRURY, D. R.—*J. Clin. Invest.*, 21, 153, 1942.  
EMDEN, G. y SALOMON, K.—*Beitr. z. chem. Physiol. und Path.*, 6, 63, 1904.  
GEELMUYDEN, H. CH.—*Ergebnisse der Physiologie*, 22, 51, 1923.  
LUSK, G.—*The Science of Nutrition*, Filadelfia, 1923.  
MACLEOD, J. J. R.—*Carbohydrate Metabolism*, Londres, 1926.  
MACLEOD, J. J. R.—*The Fuel of Life*, Princeton, 1928.  
MACLEOD, J. J. R. y MARKOWITZ, J.—*Trans. Assoc. Amer. Physicians.*, 41, 147, 1926.  
MINKOWSKI, O.—*Arch. f. exp. Path. und Pharmacol.*, 31, 85, 1893.  
RAPPORT, D.—*Physiol. Reviews.*, 10, 349, 1930.  
SOSKIN, S.—*Physiol. Reviews.*, 21, 140, 1941.  
SOSKIN, S. y LEVINE, R.—*Carbohydrate Metabolism*, Chicago, 1946.

#### SUMMARY

The D:N ratio has been studied at different periods in a series of 7 dogs with steady alloxanic diabetes, administered a protein diet or a high amount of fats. The values obtained from 94 observations in 5 animals subjected to a protein diet, are approximately those of Minkowski, with a certain preponderance of figures below the 2,8 mean value of this author. The distribution also registers values somewhat lower than Soskin's.

The administration of fats produces a fall of the value of the D:N ratio obtained according to the classical criteria.

When the D:N ratio values are corrected following Drury's recommendation, these increase greatly with the fat diet, a point that supports the change of fats into sugar in the body of the animal enduring alloxanic diabetes.

#### ZUSAMMENFASSUNG

Man untersuchte zu verschiedenen Zeiten an einer Serie von 7 Hunden mit stabilem Alloxan-diabetes den Quotienten D:N, während die Diät ausschliesslich aus Proteinen und reichlich Fetten bestand. 94 Beobachtungen bei 5 Tieren mit Eiweissdiät ergaben Werte, die den klassischen Werten von Minkowski ähnlich waren; man beobachtete eine Tendenz zu vorwiegend niedrigen Zahlen, die unterhalb des Durchschnittswertes 2,8 dieses Autors lagen. Die Verteilung ergab auch etwas niedrigere Werte als die von Soskin.

Fettverabreichung führt zu einer Senkung des Quotienten D:N, wenn man nach der klassischen Form rechnet.

Wenn man die Werte des Quotienten D:N nach Drury korrigiert, so erhält man während der Fettdiät eine bemerkenswerte Erhöhung,

was für eine Umbildung der Fette in Zucker zu sprechen scheint.

#### RÉSUMÉ

On a étudié le quotient D:N chez une série de 7 chiens avec diabète aloxanique stable, dans des diverses périodes de temps et avec des diètes exclusivement protéiques et riches en graisses. Les valeurs obtenues dans 94 observations sur 5 de ces animaux soumis à diète protéique, sont distribuées autour des valeurs classiques de Minkowski, avec tendance à une prédominance des chiffres inférieurs à la valeur moyenne de 2,8 de cet auteur. La distribution trouvée fournit de même des valeurs un peu plus basses que celle de Soskin.

L'administration de graisse produit une descente de la valeur du quotient D:N calculé sous la forme classique.

Lorsque les valeurs du quotient D:N sont calculées en les corrigeant selon Drury, on obtient une élévation considérable des mêmes durant la diète grasse, ce qui est considéré comme une indication de la transformation des graisses en sucre, dans l'organisme de l'animal diabétique aloxanique.

#### SOBRE LOS SINDROMES NEUROLÓGICOS QUE APARECEN EN LAS MALFORMACIONES DE LA BASE DEL CRANEO Y CEREBELO - BULBARES. MALFORMACION DE ARNOLD - CHIARI

E. LEY, S. OBRADOR y P. URQUIZA

Instituto de Neurocirugía, Clínica Médica del Profesor  
C. JIMÉNEZ DÍAZ, Madrid.

El progreso y desarrollo de una determinada especialidad trae como consecuencia el esclarecimiento etiológico de problemas clínicos de significación oscura. En el caso concreto de la Neurocirugía, podríamos citar muchos ejemplos, y uno de los más destacados en los últimos años, es el reconocimiento etiológico de muchos síndromes ciáticos en protrusiones del disco intervertebral. Las condiciones especiales de movilidad y estática de la columna vertebral y sobre todo de su segmento lumbo-sacro, representan la base patogénica de muchas compresiones radiculares. En el cráneo, la región basilar del occipital y su unión con las primeras vértebras cervicales representa otro segmento vulnerable, no tanto desde el punto de vista de agentes traumáticos o dinámicos, sino considerando esta vulnerabilidad con un criterio embriológico. El hecho de estar alojadas en esta zona estructuras de una extraordinaria importancia vital (bulbo, cerebelo, tronco del encéfalo), confiere a esta región una considerable significación.