

ORIGINALES

EL MECANISMO DE LA ACCIÓN PROTECTORA DE LA ADRENALINA SOBRE LA DIABETES ALOXANICA

C. JIMÉNEZ DÍAZ, J. C. DE OYA y J. L. RODRÍGUEZ-MIÑÓN.

Instituto de Investigaciones Clínicas y Médicas,
Madrid.

Nosotros hicimos la demostración de que el pinzamiento de los pedículos renales en el perro, mientras recibe la inyección de aloxana, impide la producción de diabetes con dosis de 100 mg./kg. de peso, que en condiciones corrientes es sistemáticamente diabética¹. Otros autores confirmaron después el fenómeno. HOUSSAY y MARTÍNEZ² en el perro, GOLD³ en la rata, pero no se vió en el conejo (DUFF y WILSON⁴). La explicación por nosotros arrojada es que la aloxana, al tiempo que actúa sobre las células beta de las ínsulas, afecta al riñón; este órgano tendría una función reguladora en el metabolismo hidrocarbonado cuya supresión acentuaría la diabetes y sin la cual la diabetes no se produce.

Otros autores han combatido nuestra explicación, suponiendo que el pinzamiento de los pedículos renales irroga un reflejo vasomotor que dificulta la llegada de aloxana al páncreas (HOUSSAY y MARTÍNEZ² y ARTETA⁵). Con tinta china se vería disminuir la circulación pancreática y la sección del esplénico suprimiría la acción protectora. Nosotros hemos sometido el fenómeno a una serie de estudios sucesivos y tenemos la convicción actual de que el efecto protector del pinzamiento renal tiene una explicación más compleja de lo que nos pareció a primera vista, pero que no es de ningún modo debida a vasoconstricción pancreática. Sostenemos esa convicción por las siguientes razones:

1. Histopatológicamente se ven las lesiones insulares en el animal protegido.
2. La circulación de colorantes se hace en forma normal en el páncreas, puesto al descubierto durante el pinzamiento renal.
3. La dibenaminización del animal, que bloquea el simpático, no afecta la protección por pinzamiento.
4. En el perro con pancreatectomía total la inyección de aloxana agrava la diabetes, pero este efecto no se produce si se hace al tiempo que se pinzan los pedículos renales. Aquí, donde ya no hay páncreas, no se podría en ningún caso pensar en una acción sobre su circulación.

Todos estos argumentos nos parecen de defi-

nitivo valor contra la hipótesis de una vasoconstricción refleja del páncreas⁶ y⁷. Tenemos demostración además de que la lesión renal originada por la aloxana acentúa, aunque no produce por sí, la diabetes, siendo entre ellos los principales, éstos:

5. La extirpación del riñón en el perro apancreático acentúa la intensidad de la diabetes⁸.

6. La intoxicación por uranio, que no afecta al metabolismo hidrocarbonado, cuando origina lesión renal hace diabéticas a las dosis bajas, que no lo son en perros intactos. Si se inyecta el uranio a perros con una diabetes leve por dosis bajas de aloxana, la intensidad de su diabetes se acentúa⁹ y¹⁰.

No obstante lo anterior, nos pareció muy interesante la demostración de que también el pinzamiento de la porción no vascular del pedículo renal y el pedículo del bazo tienen acción protectora, hecha por HOUSSAY y MARTÍNEZ². Estos hechos fueron confirmados por nosotros. Como KASS y WEISBREN¹⁰ descubrieron que la inyección de adrenalina protege de la acción diabética de la aloxana, hecho confirmado después por CARRASCO FORMIGUERA y ESCOBAR¹¹, cabía por otra parte la posibilidad de que el pinzamiento renal produjera reflejamente una secreción de adrenalina; ésta, a su vez, provocaría la vasoconstricción pancreática. Pero, aparte de las razones que damos antes que hacen inverosímil la constricción de los vasos pancreáticos, tal explicación resultaría más improbable puesto que la adrenalina dilata los vasos pancreáticos (MEIER y BUCHER¹²) y toda vez que el efecto protector de la adrenalina se realiza también, según nuestras experiencias, en el perro dibenaminizado⁷. Esto nos impulsó a creer que los pinzamientos protegen, en resúmenes cuentas, por dos mecanismos:

a) Por liberación refleja de adrenalina, que no actúa sobre los vasos pancreáticos, sino por alguna acción metabólica. Este sería el mecanismo de acción del pinzamiento del pedículo esplénico y del pedículo no vascular del riñón.

b) Evitando el contacto de la aloxana con el riñón. Este sería, en parte, unido al anterior, el mecanismo de la protección por el pinzamiento del pedículo total del riñón, y sería su contrapartida la agravación por nefrectomía y por intoxicación renal.

En este trabajo revisamos resultados obtenidos en el estudio del primer aspecto, es decir, del posible mecanismo de la protección por adrenalina y, por tanto, totalmente o en parte de los pinzamientos de pedículos. El punto de partida consistió en analizar el efecto sobre la

diabetes aloxánica de situaciones bioquímicas de la sangre similares a las que produce la adrenalina. Entre estas acciones destacan la hiperglucemia y la hiperlactacidemia, estudiadas ya hace años en nuestro Instituto. La influencia de mantener una lactacidemia alta ha sido el objeto de los presentes experimentos.

1. METÓDICA.

Se utilizaron perros normales, dosificándose la aloxana con arreglo a su peso (100 mg./kg.). La técnica de preparación, inyección de la droga y pinzamientos han sido ya descritos en las anteriores comunicaciones. El lactato se inyectó en la dosis señalada en las tablas partiendo de la solución al 20 por 100.

La dosificación de la glucemia se hizo en toma doble por el método de King Garner.

La del ácido láctico en la sangre por el método de Barker y Summerson.

2. EXPERIMENTOS.

a) Acción protectora de la adrenalina.

Se inyectaron 50 gammas de adrenalina por kilo por vía intravenosa y a continuación, con intervalos de 1, 5, 10 y 20 minutos la aloxana, con el objeto de ver si la protección por adrenalina persiste en esos tiempos. Los resultados se detallan en el apéndice I (final) y se condensa en la tabla I.

TABLA I
DURACION DE LA PROTECCION ADRENALINICA

Intervalo desde la inyección de adrenalina a la de aloxana	Número de perros	Grado de protección		
		Total	Parcial	Nula
1'	5	5	—	—
5'	4	2	1	1
10'	3	1	—	2
20'	4	2	—	2

De 16 perros, en 10 se obtuvo una protección total y en 5 el efecto protector fué nulo; la protección se extiende hasta los 20 minutos, momento en que un efecto vasomotor de la adrenalina habría ya desaparecido; por otra parte, hemos observado que los perros protegidos quedaron toxialépticos, como se dijo en una comunicación anterior, lo cual indica que la aloxana pasó por el páncreas.

b) La lactacidemia adrenalínica en estas condiciones experimentales.

Interesaba, para comparar los tiempos de protección de la adrenalina con las cifras de lactacidemia, ver la influencia de la misma dosis de 50 gammas de adrenalina por kilo intravenosa sobre glucemia y lactacidemia. Los datos de seis experimentos se recogen en la tabla II.

TABLA II
LACTACIDEMIA Y GLUCEMIA ADRENALINICAS

Número	BASAL		A los 5'		A los 10'		A los 30'		A los 60'	
	Gluc.*	Lact.*	Gluc.*	Lact.*	Gluc.*	Lact.*	Gluc.*	Lact.*	Gluc.*	Lact.*
1	114	13,2	136	29,2	138	29,2	108	15,8	100	14,8
2	70	16	60	32	140	43	128	39	80	24
3	66	23	134	49	—	—	110	36	102	26
4	72	30,8	178	37,6	156	33,2	142	25,2	120	19,6
5	56	20,2	130	27,4	120	20,8	148	24	104	24,8
6	76	34,4	122	28	118	44	100	—	90	34,4

Miligramos por 100 c. c.

El fenómeno de la hiperlactacidemia fué visible en todos los animales aunque con variable intensidad, siendo lo más importante que las cifras más altas corresponden entre los 5 y los 10 minutos, que son precisamente los momentos en que el efecto protector de la adrenalina es más acusado.

c) Efecto protector del ácido láctico.

Se hizo la inyección intravenosa de lactato sódico en dosis de 0,5, 1 y 2 g., inyectándose 15 minutos después 80 mg. de aloxana (todo ello por kilo de peso). En el apéndice II se detallan

las cifras; en la tabla III, a continuación, se resumen los resultados:

TABLA III
EFECTO PROTECTOR DE LA HIPERLACTACIDEMIA PRODUCIDA POR INYECCION DE LACTATO

Dosis lactato por kilo	Número de perros	Grado de protección		
		Total	Medio	Nulo
0,5 gr.	3	—	2	1
1 "	2	2	—	—
2 "	3	3	—	—

Se ve cómo los cinco perros inyectados con 1-2 gr. por kilo, en los que se obtuvieron francas hiperlactacidemias, se obtuvo la protección total contra el efecto diabetógeno de la aloxana.

d) *Efecto del pinzamiento renal sobre glucemia y lactacidemia.*

Los resultados obtenidos en cuatro experimentos se demuestran en la tabla IV.

TABLA IV

EFFECTO SOBRE GLUCEMIA Y LACTACIDEMIA DEL PINZAMIENTO DE LOS PEDICULOS RENALES

Perro número	BASAL		A los 5'		A los 15'		A los 30'		A los 60'	
	Gluc.*	Lact.*	Gluc.*	Lact.*	Gluc.*	Lact.*	Gluc.*	Lact.*	Gluc.*	Lact.*
746	90	44	136	51	136	57	140	54	156	85
747	92	36	164	42	200	40	186	79	148	61
748	110	45	227	68	—	—	190	43	170	33
749	60	21	114	20	132	25	88	32	110	38

Todos los animales tuvieron una reacción hiperglucémica e hiperlactacidémica por el pinzamiento del pedículo renal. Esto confirma la liberación de adrenalina; el láctico sube en la sangre, alcanzando su acmé en tiempo variable desde los 5-30 minutos.

3. INTERPRETACIONES.

Una serie de hechos resulta de estos experimentos que pueden sin duda contribuir a explicar la protección adrenalínica contra la diabetes aloxánica y la similar que se obtiene por el pinzamiento del pedículo renal.

En primer término, se demuestra que el pinzamiento del pedículo de ambos riñones provoca un aumento notable de la glucemia y del láctico del plasma, comparables al originado por la inyección de adrenalina; este hallazgo apoya el supuesto de que el pinzamiento o la simple manipulación sobre el riñón sin colocar los clamps (perro 748, apéndice II), provocan un estímulo de liberación de adrenalina por las suprarrenales. En segundo lugar, puesto que tanto el pinzamiento como la inyección de adrenalina, que protegen contra la acción diabetógena de la aloxana, producen hiperlactacidemia, resulta confirmador encontrar que la hiperlactacidemia producida por la inyección de lactato también protege con constancia por la inyección de 1 a 2 gr. por kilo de peso. Ultimamente, JAMES y SCHNELER¹³ han visto que el propyl y propylene (e iso-)glicol protegen contra la acción de la aloxana, siendo el parecido de su molécula con la del láctico muy estrecho. Ellos encuentran débil acción protectora del láctico, pero emplean dosis muy bajas (100 mg. por kilo en ratas). Nuestra deducción de todo lo anterior es que el efecto de la adrenalina, y el de pinzamientos que puedan determinar su liberación, puede explicarse por la lactacidemia elevada.

Cómo el láctico y otras sustancias similares contrarrestan la acción diabetógena de la aloxana, es cuestión a investigar ulteriormente.

Con ello se confirma nuestro punto de vista de que el pinzamiento renal no actúa por acción sobre la irrigación pancreática que apoyábamos en los argumentos 1-4 expuestos al principio. Y se explican otros hechos antes obtenidos: que la dibenamina no suprime la protección adrenalínica y que los perros protegidos por la adrenalina queden indiferentes para ulteriores inyecciones de dosis altas de aloxana.

Otra cuestión aparte es si todo el efecto del pinzamiento se debe a esta liberación de adrenalina a través de la lactacidemia o si el proteger el riñón del contacto de la aloxana actúa también evitando la afectación de una función renal en el metabolismo hidrocarbonado. En este último sentido seguimos estudiando la cuestión.

RESUMEN.

El pinzamiento de los pedículos renales en el perro, previo a la inyección de aloxana, provoca un aumento notable de la glucemia y del ácido láctico del plasma, semejante al producido por la inyección de adrenalina. Por consiguiente, el pinzamiento debe provocar la liberación de adrenalina por las suprarrenales. La inyección de lactato sódico a la dosis de 2 gr. por kilo de peso produce hiperlactacidemia y protege de la diabetes aloxánica, igual que el pinzamiento renal. Por lo tanto, el mecanismo de protección debe hacerse por este orden de secuencia: pinzamiento, liberación de adrenalina e hiperlactacidemia, siendo el aumento de ácido láctico el que en última instancia contrarrestaría la acción diabetógena de la aloxana por un mecanismo aún desconocido.

Agradecemos a la señorita Luisa Larrodéra su cooperación técnica en estos estudios.

APENDICES

I

GLUCEMIAS Y UREMIAS DE LOS PERROS INYECTADOS CON ALOXANA Y ADRENALINA
 Inyección de adrenalina intravenosa (50 gammas/kg.); a un minuto de esta inyección, aloxana intravenosa (80 mg./kg.).
 Glucemias y nitrógeno no proteico (NNP) en mg. por 100 c. c.

PERROS Fechas	662		680		686		701		702	
	Gluc.	NNP	Gluc.	NNP	Gluc.	NNP	Gluc.	NNP	Gluc.	NNP
Antes.....	66	31	58		52		86	39	95	
18 horas.....			57		36		32	56	70	34
24 ".....	43	47	69		16		146	60	74	38
2 días.....	74	35	62		118		126	92	74	32
3 ".....			78				148	130	86	40
4 ".....			70		112		90	118	78	48
5 ".....	70	80					138	118	82	32
6 ".....	68	35	70		98		98	116	82	68
7 ".....	56	48	62		98		81	106	80	74
8 ".....	72	38	82		76		76	64	68	66
9 ".....							90	84	86	26
10 ".....			94						86	36
11 ".....			72				106	60	86	
12 ".....	58	34					114	78	88	22
										34

GLUCEMIAS Y UREMIAS DE LOS PERROS INYECTADOS CON ALOXANA Y ADRENALINA
 Inyección de adrenalina (50 gammas/kg.); a los cinco minutos, inyección de aloxana (80 mg./kg.).

PERROS Fechas	658		659		670		671	
	Gluc.	NNP	Gluc.	NNP	Gluc.	NNP	Gluc.	NNP
Antes.....	75	32	74	42	70	28	54	38
24 horas.....	122	40	104	42	51	102	34	116
2 días.....	154	140	166	290	84	78	102	136
3 ".....	146	140	504	360				
4 ".....	129	127						
5 ".....	186	155			80	150	70	80
6 ".....					62	74	82	76
7 ".....					58	48	70	76
8 ".....	96	132			50	38	66	68
9 ".....	105	140			74	54	76	62
10 ".....	198	116						
11 ".....	135	104						

+

GLUCEMIAS Y UREMIAS DE LOS PERROS TRATADOS CON ALOXANA Y ADRENALINA
 Inyección de adrenalina (50 gammas/kg.); a los diez minutos, inyección de aloxana (80 mg./kg.).

PERROS Fechas	672		673		677	
	Gluc.	NNP	Gluc.	NNP	Gluc.	NNP
Antes.....	54	48	66	48	80	44
24 horas.....	200	118	260	102	52	64
2 días.....	370	110			112	66
4 ".....	530	208			116	46
5 ".....					140	94
6 ".....					70	64
7 ".....					106	72
8 ".....					64	72

GLUCEMIAS Y UREMIAS DE LOS PERROS INYECTADOS CON ALOXANA Y ADRENALINA
 Inyección de adrenalina (50 gammas/kg.); a los veinte minutos, inyección de aloxana (80 mg./kg.).

PERROS Fechas	660		661		675		676	
	Gluc.	NNP	Gluc.	NNP	Gluc.	NNP	Gluc.	NNP
Antes.....	64	40	62	31	74	32	58	44
24 horas.....	162	35	26	162	166	36	80	96
2 días.....					190	72	68	72
3 ".....	166	87	728	272	196	90	90	60
4 ".....	190	90			186	68	72	52
5 ".....	123	136			170	50	86	50
6 ".....	98	90			222	58	86	54
7 ".....	100	93			222	66	88	52
8 ".....	108	84			260	80	80	66
9 ".....					240	66	116	72
10 ".....					190	44		
11 ".....					230	68		
12 ".....					250	62		
13 ".....								
14 ".....	94	88						
15 ".....								
16 ".....								

II

GLUCEMIAS Y LACTACIDEMIAS DESPUES DE LA INYECCION INTRAVENOSA DE LACTATO SODICO Y DE ALOXANA (80 mg. por kilo de peso).

Las cifras = miligramos por 100 c. c.

	Perro 726		Perro 727		Perro 728	
	Lactato sódico, 0,5 gm./kg.; a los 2 min. aloxana		Lactato sódico, 2 gm./kg.; a los 5 min. aloxana		Lactato sódico, 2 gm./kg.; a los 5 min. aloxana	
	Gluc.	Lactacid.	Gluc.	Lactacid.	Gluc.	Lactacid.
Antes	82	43	60	12	90	32
A los 5 min. del lactato	74	46	60	136	96	118
A los 15 min. de aloxana	56	34	60	95	91	110
A los 30 minutos	38	42	46	86	57	86
A los 60 "	98	44	54	60	94	50
A las 18 horas	216	38	58	25	200	60
A los 3 días	188	—	58	—	60	—
A los 6 "	56	—	48	—		

	Perro 729		Perro 730		Perro 731	
	Lactato sódico, 2 gm./kg.; a los 5 min. aloxana		Lactato sódico, 1 gm./kg.; a los 5 min. aloxana		Lactato sódico, 1 gm./kg.; a los 5 min. aloxana	
	Gluc.	Lactacid.	Gluc.	Lactacid.	Gluc.	Lactacid.
Antes	78	18	64	14	64	48
A los 5 min. del lactato	86	139	68	174	84	64
A los 15 min. de aloxana	72	94	66	142	42	92
A los 30 minutos	78	77	52	110	44	88
A los 60 "	124	64	144	82	72	66
A las 18 horas	64	3	122	16	82	8
A los 3 días	80	—	82	—	96	—
A los 6 "	110	—	82	—	88	—

	Perro 732		Perro 734	
	Lactato sódico, 0,5 gm./kg.; a los 5 min. aloxana		Lactato sódico, 0,5 gm./kg.; a los 5 min. aloxana	
	Gluc.	Lactacid.	Gluc.	Lactacid.
Antes	56	70	70	15
A los 5 min. del lactato	48	110	64	31
A los 15 min. de aloxana	36	108	24	32
A los 30 minutos	76	70	28	14
A los 60 "	118	56	80	44
A las 18 horas	112	36	128	24
A los 3 días	284	—	124	—
A los 6 "	208	—	130	—

	PERRO 748		
	Lactac.	Gluc.	NNP
Antes	45	38	110
5 minutos	68	—	227
15 "	—	—	—
30 "	43	44	190
60 "	33	30	170
18 horas	5	4	58
			24

Este perro 748 se operó con anestesia general con éter, se liberaron los dos riñones, haciendo las manipulaciones habituales, pero no se colocaron los clamps en los pedículos vasculares. A los 12 minutos se cerró la pared abdominal.

III

VARIACIONES DE LA LACTACIDEMIA Y GLUCEMIA DESPUES DEL PINZAMIENTO DE AMBOS PEDICULOS RENALES

	Perro 746			Perro 747			Perro 749		
	Lactac. *	Gluc.	NNP	Lactac.	Gluc.	NNP	Lactac.	Gluc.	NNP
Antes	44 42	90		36 34	92	13	21 26	60	25
5 minutos	51 57	136		42 31	164	—	20 22	114	—
15 "	57 52	136		40 30	200	—	25 25	132	—
30 "	54 40	140		79 75	186	—	32 —	88	—
60 "	85 84	156		61 63	148	—	38 28	110	—
18 horas	18 23	94		18 11	58	35	13 14	40	33

(*) Pruebas dobles.

El perro 746 se operó con anestesia local de la pared abdominal. Los 747 y 749 con anestesia general con éter—sin morfina previa.

Se ha procedido según la técnica habitual de exteriorización de ambos riñones y a continuación se han colocado los clamps en los pediculos renales. A los 12 minutos se han soltado los clamps y se procedió al cierre de la pared.

BIBLIOGRAFIA

1. JIMÉNEZ DÍAZ, C., DE OYA, J. C. y GRANDE, F.—Nature, 158, 489, 1946.
2. HOUSSEY, B. A. y MARTÍNEZ, C.—Nature, 162, 571, 1948.
3. GOLD, A.—Nature, 159, 574, 1949.
4. DUFF, G. Z. y WILSON, D. C.—Nature, 159, 575, 1949.
5. ARTETA, J. L.—Acta Physiol. Latinoamericana, 2, 65, 1952.
6. OYA, J. C. DE, JIMÉNEZ DÍAZ, C. y GRANDE, F.—Rev. Clin. Esp., 39, 318, 1949.
7. OYA, J. C. DE, GRANDE, F. y JIMÉNEZ DÍAZ, C.—Rev. Clin. Esp., 41, 310, 1951.
8. OYA, J. C. DE y RODRÍGUEZ-MISÓN, J. L.—Rev. Esp. Ap. Dig. y Nutr., 10, 4, 1951.
9. OYA, J. C. DE, JIMÉNEZ DÍAZ, C. y GRANDE, F.—Bull. Inst. Med. Res., 5, 141, 1952.
10. KASS, E. H. y WEISBERG, B. A.—Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med., 60, 303, 1945.
11. CARRASCO-FORMIGUERA, R. y ESCOBAR, I.—Am. J. Physiol., 15, 609, 1948.
12. MEIER, R. y BUCHER.—Helv. Physiol. Acta, 4, 69, 1946.
13. JAMES, R. G. y SCHNEIDER, F. W.—Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med., 89, 582, 1955.

SUMMARY

The injection of alloxan after clipping the renal pedicles in the dog gives rise to a remarkable increase in blood sugar and lactic acid levels. The increase is similar to that induced by injecting adrenalin. Constriction would, therefore, induce the release of adrenalin by the adrenal glands. The injection of sodium lactate in doses of 2 gm. per kg. of body weight results in hyperlactacidaemia and prevents alloxan diabetes in the same way as renal clipping. The mechanism of protection would, therefore, take place in the following order: clipping, adrenalin release, hyperlactacidaemia. The increase in lactic acid would, in the last analysis, be responsible for counteracting the diabetes-inducing action of alloxan by means of a mechanism as yet unknown.

ZUSAMMENFASSUNG

Die Abklemmung der Nierenstiele nach einer Alloxaninjektion führt beim Hunde zu einer

bedeutenden Erhöhung des Blutzuckerspiegels und der Milchsäure im Plasma, welche dem von Adrenalin erzeugten Anstieg ähnlich ist. Die Abklemmung müsste sonach eine Freisetzung von Adrenalin durch die Nebennieren herbeiführen. In gleicher Weise wie eine Nebennierenabklemmung wirkt die Injektion von 2 gm. Natriumlaktat pro Kilo Körpergewicht, insofern durch das Hervorrufen einer Hyperlaktazidämie ein Schutz gegen die Alloxandabetes geboten wird. Der Mechanismus dieses Schutzes müsste sonach durch folgende Anordnung der Phänomene zustandekommen: Abklemmung, Freisetzung von Adrenalin, Hyperlaktazidämie, wobei es letzten Endes der Anstieg der Milchsäure ist, welcher, durch einen noch nicht geklärten Mechanismus, dem diabetogenen Einfluss der Alloxane entgegnen wirkt.

RÉSUMÉ

Le pincement des pédicules rénaux chez le chien, préalable à l'injection d'alloxane, provoque une augmentation notable de la glycémie et de l'acide lactique du plasma, semblables à celle que produit l'injection d'adrénaline. Ainsi, le pincement doit provoquer la libération d'adrénaline par les surrénales. L'injection de lactate sodique à la dose de 2 g. par kg. de poids, produit hyperlactacidémie et protège contre le diabète alloxanique, de même que le pincement rénal. Donc, le mécanisme de protection doit se faire selon l'ordre suivant de phénomènes: pincement, libération d'adrénaline, hyperlactacidémie; se serait l'augmentation de l'acide lactique celui qui, en dernier lieu, contrecarrerait l'action diabétogène de l'alloxane par un mécanisme encore inconnu.