

# REVISTA CLÍNICA ESPAÑOLA

Director: C. JIMENEZ DIAZ. Secretarios: J. DE PAZ y F. VIVANCO  
REDACCION Y ADMINISTRACION: Antonio Maura, 13. MADRID. Teléfono 22 18 29.

TOMO LXV

15 DE JUNIO DE 1957

NUMERO 5

## REVISIONES DE CONJUNTO

ESTUDIO DE LOS 17-CETOESTEROIDES URINARIOS EN LA FISIOPATOLOGIA DEL METABOLISMO GLICIDO.—APORTACION PERSONAL

E. ROMERO.

Prof. Adjunto de Patología Médica. Director del Servicio de Endocrinología y Nutrición de la Cruz Roja. Del C. S. de Investigaciones Científicas.

A. SOLOHAGA.

Prof. Ayudante de Fisiología. Del C. S. de I. C. Valladolid.

Consejo Superior de Investigaciones Científicas. Departamento de Fisiología. Director: Prof. E. ROMO. Valladolid. Clínica Médica Universitaria. Director: Prof. M. SEBASTIÁN. Valladolid.

### INTRODUCCIÓN.

Dado el frecuente número de enfermos diabéticos y endocrinos que tenemos ocasión de estudiar, hemos recogido en un grupo de 41 enfermos diabéticos y en un menor grupo otras alteraciones del metabolismo glicido en distintas endocrinopatías, realizando en ellos el estudio de la eliminación de los 17-cetoesteroides. Nuestro deseo ha sido el conocer si en estas alteraciones, y especialmente en la diabetes mellitus, existían alteraciones en la eliminación de dichos esteroides y poder juzgar un aspecto más de las íntimas relaciones que existen entre las suprarrenales y el metabolismo glicido alterado o normal. La escasa bibliografía a este respecto y la tendencia cuando iniciamos el trabajo de que se consideraba más bien disminuida la eliminación de estos esteroides urinarios en la diabetes, nos animó a la realización de la presente investigación clínica y con ello poder considerar hasta qué punto la función androgénica de las suprarrenales podía también intervenir en algún lugar patogénico del metabolismo glicido. Nuestros resultados son de tipo negativo a este respecto, pero hemos considerado oportuno su publicación. Dedicaremos un breve recuerdo a la significación semiológica de los 17-cetoesteroides en el organismo sano y enfermo, para después

hacer unas consideraciones sobre las relaciones entre la corteza suprarrenal y las alteraciones glicidas, y en especial de la diabetes, y, por último, exponer nuestros protocolos.

### GENERALIDADES SOBRE LOS 17-CETOESTEROIDES.

Los 17-cetoesteroides que se eliminan por la orina forman parte de los denominados esteroides hormonales, que químicamente no son otra cosa que derivados todos ellos del ciclopentanofenantreno, siendo su característica funcional química el poseer un grupo cetónico CO en el carbono de posición 17 y este término fué creado (y así se ha generalizado) por CALLOW y YOUNG, que han dedicado una atención especial a estos problemas de bioquímica aplicada a la medicina práctica.

Todo ello nació como fruto experimental de que, al estudiar los esteroides con CO en los carbonos 3, 6, 17 y 20, vieron que existían grupos que eran los que tenían el CO en el carbono 17 con una ancha e intensa banda de absorción en el verde y, por tanto, los aisló, denominándolos así.

El origen de estos esteroides urinarios está en dos glándulas endocrinas; las gonadas masculinas, es decir, los testículos, que otorgan aproximadamente la tercera parte (otros autores dan un 20-40 por 100) de todos los esteroides urinarios, y la corteza suprarrenal, que otorga el resto, que son dos tercios o, según otros autores, un 60 u 80 por 100. Con ello quedará explicado que en las mujeres los 17-cetoesteroides son algo menores que en los hombres, ya que en ellas su único origen es el de la corteza suprarrenal.

*En la corteza suprarrenal*, las hormonas de la misma se denominan corticoesteroides que, como ya se acepta, existen funcionalmente, químicamente y patológicamente inclusive, tres grupos fundamentales: los glucocorticoides, los mineralocorticoides y los andrógenos.

Los que tienen exclusivamente la propiedad de formar los 17-cetoesteroides son los que pertenecen al grupo de los andrógenos, que derivan de la zona androgénica de la corteza suprarrenal, denominada

también zona H, y que tan meticulosamente ha sido estudiada en nuestra patria por BOTELLA y su escuela. Como se recordará, esta zona está situada en la porción más interna de la corteza y ya cerca de la porción medular; más detalles con respecto a esta zona y sus hormonas figuran en nuestro libro "Suprarrenales", en el capítulo de BOTELLA.

Este grupo de corticoesteroides de la zona H tiene una acción de tipo genital (por lo cual BOTELLA denominó a la glándula suprarrenal la tercera gónada) y, por tanto, posee propiedades androgénicas, cuyo prototipo es la adrenosterona, estrogénica, que es la estrona, y luteínicas, que es la progesterona.

De todos estos corticoesteroides genitales de la corteza suprarrenal, aunque todos dan origen a los 17-cetoesteroides urinarios, los androgénicos son los únicos que son estudiados por nosotros, porque constituyen los denominados neutros, ya que los estrogénicos son fenolesteroides o 17-cetoesteroides ácidos.

En el testículo, los esteroides androgénicos están constituidos por la testosterona y sus derivados. La testosterona no es un 17-cetoesteroides, pero, en cambio, sí que lo son sus productos catabólicos, es decir, los que se derivan de su propia molécula; son, por tanto, la androsterona, isoandrosterona y la etiocolanolona fundamentalmente. Todos estos esteroides citados anteriormente se han identificado de manera clara como los fundamentales catabolitos de la testosterona (CALLOW, NANCY, DORFMAN, COOK, HAMILTON, SCHILLER).

Que por lo menos esos 17-cetoesteroides en el hombre derivan de la testosterona es un hecho totalmente claro, ya que, por un lado, la inyección de la testosterona aumenta los 17-cetoesteroides en orina, y por otro, los sujetos de insuficiencia gonadal

y que han sido castrados (y hecho muy significativo en medicina experimental) hacen disminuir los 17-cetoesteroides.

Extraglandularmente existen también 17-cetoesteroides o cuerpos químicos que dan estas reacciones, pero que son tan insignificantes, que se desprecian fundamentalmente en los datos semiológicos de este análisis. Son, por ejemplo, determinados ácidos biliares, ciertas sapogeninas, etc., e incluso metabolitos de otros esteroides y productos incluso de las manipulaciones que para estos análisis se realizan.

#### 17-CETOESTEROIDES Y SU CLASIFICACIÓN.

Los 17-cetoesteroides son numerosos y por lo menos se aceptan 18 compuestos. Son expuestos por varios autores, entre ellos MASON y ENGSTROM, CÁNADELL en nuestra patria, etc. Los fundamentales son:

Androsterona, etiocolanona, dehidroisoandrosterona, isoandrosterona, androstanodiona, etiocolanodiona, androstenodiona, 11-hidroxiandrosterona, 11-hidroxietylcolanolona, 11-cetoandrosterona, 11-cetoetylcolanolona,  $\Delta^{2(3)}$ -androsteno-17-ona,  $\Delta^{3,5}$ -androstadiolona-17-ona, 3-cloro  $\Delta^6$ -androsteno-17-ona,  $\Delta^{9,11}$ -androsteno-3-alfa-ol-17-ona,  $\Delta^{11}$ -11-androstan-3-alfa-ol-17-ona,  $\Delta^{9,11}$ -etiocolano-3-alfa-ol-17-ona y el último, es decir, el 18, es el i-androsteno-6-ol-17-ona, que este último sólo se ha aislado de las orinas de los pacientes con tumores en suprarrenales.

Los más corrientes son la androsterona, fundamentalmente el etiocolano, la dehidroisoandrosterona y la isoandrosterona; la fórmula desarrollada de los más corrientes es la siguiente (fig. 1):

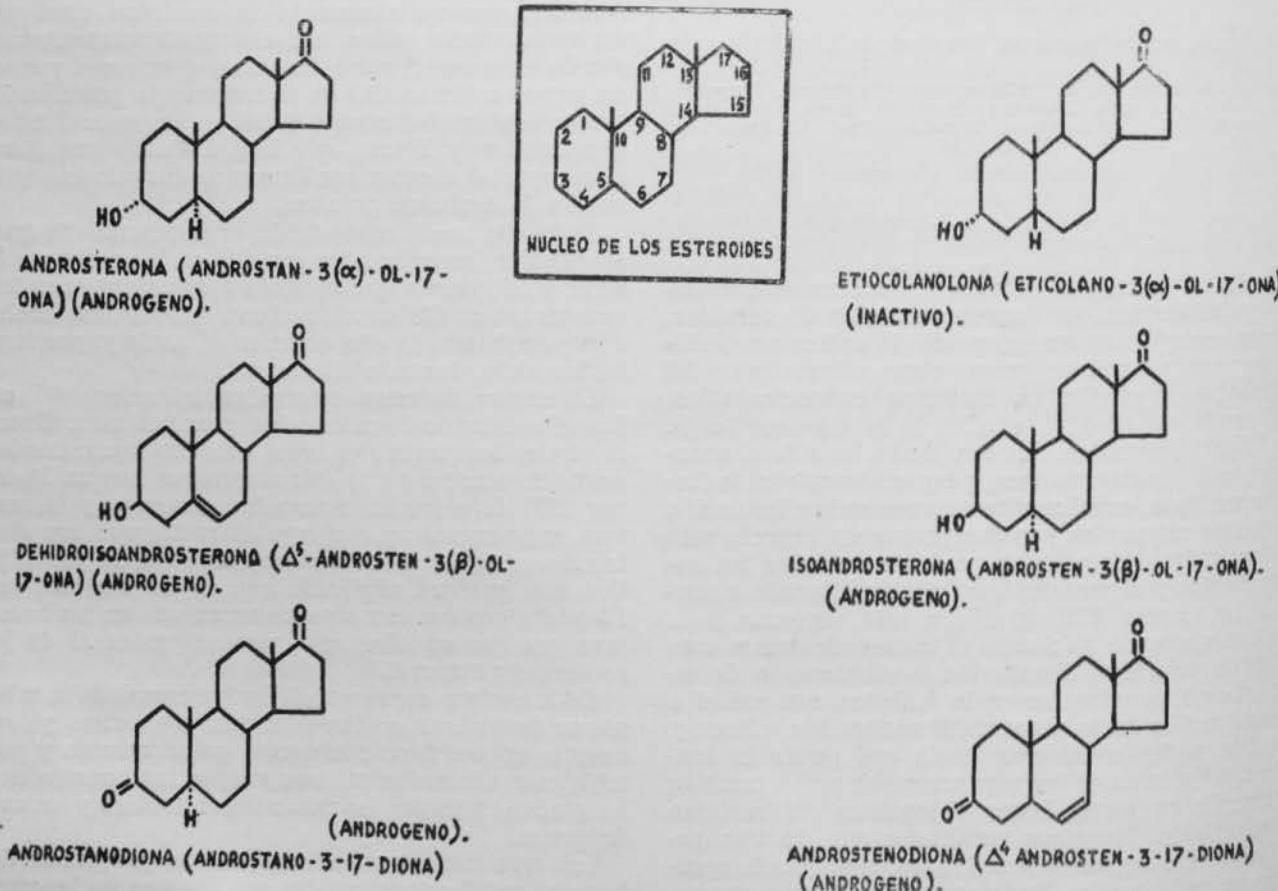


Fig. 1.—Principales 17-CE.

La derivación química hasta producirse los 17-cetoesteroideos se realiza por cambios en la estructura siempre del mismo anillo o núcleo central, ciclo pentanofenantreno, y, por un ejemplo, adjuntamos esquema representativo del paso desde corticoesteroideos de la corteza suprarrenal a alfa 17-cetoesteroideos, tomado del reciente trabajo de ELMADJIAN (1955) (fig. 2).

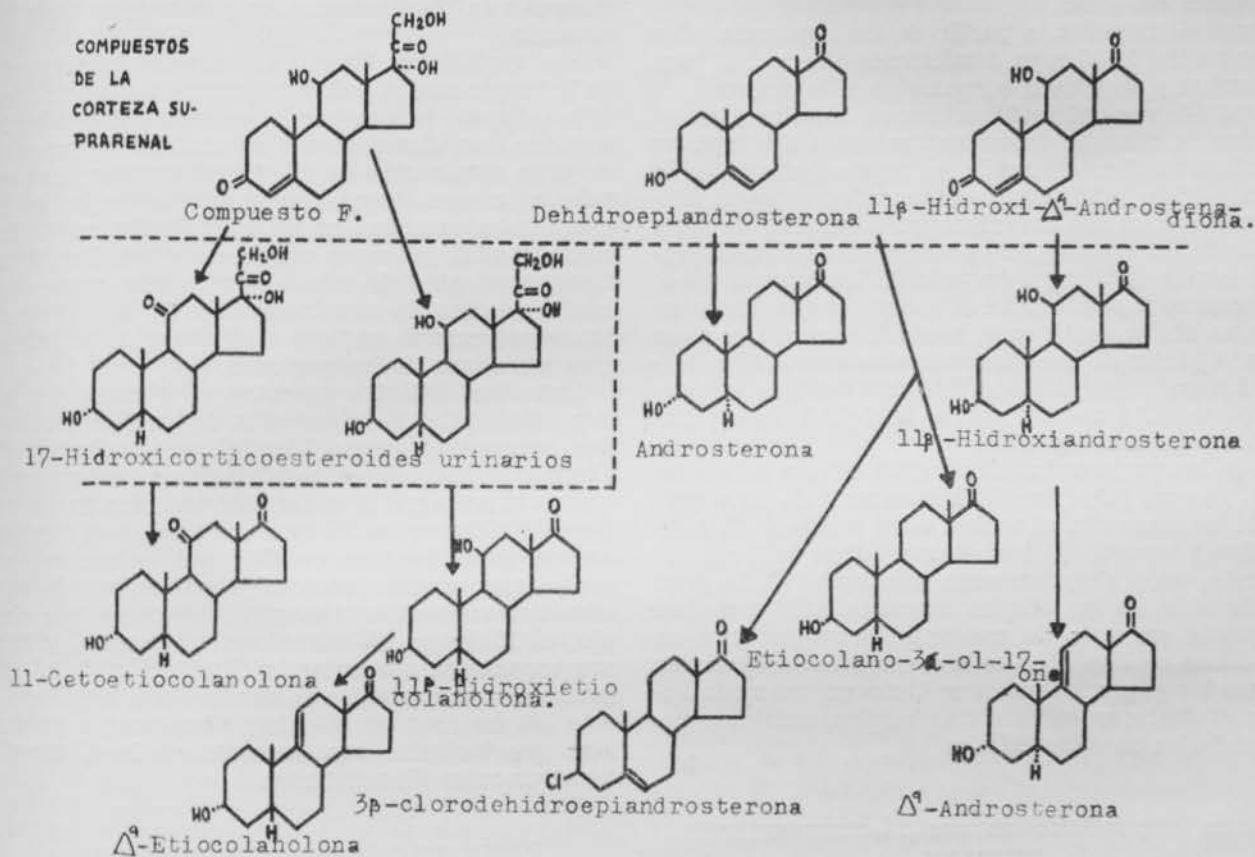


Fig. 2.—Probable síntesis de alfa 17-CE a partir de corticoesteroideos (esquema de ELMADJIAN).

#### CLASIFICACIÓN.

Los 17-cetoesteroideos pueden dividirse primariamente en dos grupos: los fenólicos y los neutros.

Son 17-cetoesteroideos fenólicos aquellos que poseen un grupo fenólico en su molécula, y son denominados fenolesteroides, o bien 17-cetoesteroideos ácidos. Un esteroide representativo de este grupo es la estrona.

Son cetoesteroideos neutros (que son los que nosotros hemos investigado en el presente trabajo) aquellos que no tienen grupo fenol, corresponden a los 17-cetoesteroideos androgénicos o inactivos, y el representante más genuino de estos esteroideos es la androsterona.

Otra clasificación fraccionando los 17-cetoesteroideos consiste en la de que tengan o no un grupo alcohólico en un lugar o en otro.

1. Alfa 17-cetoesteroideos.—Son cuando tienen un grupo OH alcohólico en C. 3 en posición alfa. No precipitan por la digitonina y derivan funcionalmente del testículo y de la corteza; corresponden a la androsterona y a la 3-alfa-etiocolano-17-ona, siendo el porcentaje de un 40 al 45 por 100 para la segunda.

2. Beta 17-cetoesteroideos.—Son aquellos que el grupo alcohólico OH lo tienen en C. 3, pero en posición beta, y precipitan por la digitonina y todos sus esteroideos; derivan sólo de la corteza suprarrenal.

Comprende, sobre todo, la dehidroisoandrosterona y la isoandrosterona, que corresponden a un porcentaje del 2 al 15 por 100 de todos los 17-cetoesteroideos urinarios.

3. 17-cetoesteroideos no alcohólicos.—Son aquellos que no tienen grupo alcohólico en su molécula; se producen sólo en la corteza suprarrenal y aparecen aumentados claramente en los casos de tumo-

res o hiperfunciones corticales. Son fundamentalmente el androsteno y el androstadieno con un porcentaje normalmente de solo un 1 por 100 de todos los 17-cetoesteroideos.

#### VALORES NORMALES.

Los valores normales son conforme a los distintos autores algo variables, aunque en líneas generales y de la lectura de la extensa bibliografía a este respecto, puede obtenerse la conclusión de que la cifra normal para los varones en la edad adulta de veinte a cuarenta años es la de 12 a 18 mgr. en las veinticuatro horas, dándose como cifra media normal la de 15 mgr. (CAÑADELL). Para las mujeres corresponde a 9 mgr., con una variación de 6 a 12 miligramos en su oscilación mínima y máxima.

Otros autores, como TAVERNA, dan una cifra media de 14 mgr. para los hombres y de 9 para la mujer, y PASQUALINI, da un valor de 15 mgr. para el hombre y 10 para la mujer.

Nosotros, según nuestra experiencia, y en cálculo de media aritmética, hemos obtenido un valor de 16,5 como normal para el hombre y de 9,4 como normal para la mujer en estas edades adultas.

Los niños no empiezan a eliminar cantidades marcadas hasta la pubertad, y a partir del climaterio

las cifras de 17-cetoesteroideos disminuyen considerablemente.

La variación con respecto a la edad, sobre todo en las que traspasan la edad adulta y tienden a la senectud, son bastante variables y merece la pena de reseñarse porque todos los autores (y nosotros mismos también lo hemos comprobado) están de acuerdo de que a partir de los cincuenta años disminuyen en gran cantidad la eliminación de los 17-cetoesteroideos en orina.

Para HAMBURGER, a partir de los cincuenta años da una cifra de 10 mgr. e inferiores a la misma para el hombre y de 5 mgr. o menos para la mujer.

CALLOW y colaboradores hacen disminuir en el hombre la cifra de 17-cetoesteroideos a 3,4 mgr. en veinticuatro horas cuando el sujeto tiene más de setenta años, y FRASER y colaboradores tienen análogas cifras en sus experiencias. HAMILTON da 4,8 a partir de los sesenta hasta los setenta, disminuyendo a menos de 3 mgr. después de los setenta años; KENIGSBERG y colaboradores, mientras que dan como cifra media la de 18 mgr. hasta los treinta y cinco años, a partir de los cincuenta dan como cifra normal 9 mgr., y, por último, WOOSTER también encuentra como cifra normal media la de 9,5 de los cincuenta a los sesenta años.

Para las mujeres la disminución es aún más marcada, ya que, por ejemplo, HAMBURGER da ya a partir de los cuarenta años una cifra media de 5 miligramos y a partir de los sesenta cifras de 3 mgr.

Destacamos singularmente este hecho de la gran disminución en las edades cercanas a la senectud porque la mayoría de nuestras investigaciones en diabéticos se han efectuado en sujetos con edades avanzadas y por ello mismo tiene un marcado interés el destacar estas cifras medias considerablemente bajas en estas edades.

#### VALOR SEMIOLÓGICO DE LOS 17-CETOESTEROIDES URINARIOS.

La eliminación de los 17-cetoesteroideos por orina, denominado por PASQUALINI cetosteroiduria, tiene un valor práctico en las endocrinopatías puesto que nos indica la actividad funcional de tan importantes glándulas como las gonadales en el hombre y la corteza suprarrenal en ambos sexos; aunque algunos autores, como FRIEDGOOD, nos hablan de que los ovarios pueden también suministrar esteroideos, son tan insignificantes sus cifras que realmente no poseen interés alguno clínico. Por consiguiente, los valores por debajo de los normales siempre nos indicarán una hipofunción de la corteza suprarrenal, o bien de las gonadas masculinas, y, por el contrario, la mayor elevación de los 17-cetoesteroideos nos indicará una marcada hiperactividad de estas glándulas en sus formaciones hormonales, ya que a base de sus hormonas o corticoesteroideos (esteroideos gonadales) son los que, como fruto de su catabolismo, van a producir los 17-cetoesteroideos.

#### VARIACIONES FISIOLÓGICAS.

En estado normal, sin necesidad de enfermedad, hay variaciones en la eliminación de 17-cetoesteroideos. Por ejemplo, disminuyen considerablemente durante la noche y aumentan en su eliminación durante el día; por esta misma razón los análisis siempre se realizan por la orina completa de las veinticuatro horas. Está demostrado que la eliminación

de los 17-cetoesteroideos es independiente de la cantidad de orina eliminada en las veinticuatro horas, es decir, de la diuresis de jornada, hecho también de cierto valor en nuestros enfermos diabéticos que, como es natural, cursan casi todos con poliuria.

La edad ya ha sido anteriormente expuesta en sus naturales variaciones con tendencia a la disminución a partir del climaterio.

En la mujer el embarazo hace aumentar la eliminación de 17-cetoesteroideos, y sus reglas hacen disminuirlo.

Las variaciones en el ciclo sexual del hombre y de la mujer con la pubertad, menopausia, etc., también influyen, ya que por lo menos en el hombre las gonadas dan directamente catabolitos responsables de gran eliminación de 17-cetoesteroideos; pero además, al mismo tiempo, en la propia mujer las suprarrenales marchan en íntima relación con la función gonadal, y tan es así, que incluso FERNÁNDEZ CRUZ nos habla de una adrenopausia como exponente máximo de una involución de la corteza suprarrenal cuando empieza el declinar de la vida activa y madura de las personas.

Entre los distintos aparatos y sistemas que pueden influir sobre la eliminación de los 17-cetoesteroideos tenemos el propio hígado, que, recientemente, CONN y colaboradores insisten de que en su parénquima tiene lugar la conversión química de los corticoesteroideos en los 17-cetoesteroideos, y es tan marcado el papel hepático en ellos, que incluso nos preconiza una prueba funcional hepática basada en la administración de corticoesteroideos como, por ejemplo, el 11-desoxi-17-hidroxicorticoesterona, y si no son capaces de aumentar la eliminación de 17-cetoesteroideos, nos señala una insuficiencia hepática; en este último caso no sólo hay disminución de ellos, sino que inclusive hay aumento en la eliminación de otros esteroideos distintos.

#### FISIOPATOLOGÍA DE LA CETOESTEROIDURIA.

En general se señalan casos de disminución y casos de aumento.

Hay hipercetoesteroiduria en los siguientes casos:

1. En la hiperfunción del sistema hipófiso-cortical. Incluimos como asociado este sistema porque funcional y fisiopatológicamente, siempre que existe una hiperfunción del lóbulo anterior de hipófisis o de corteza suprarrenal, aparecerá un aumento de los 17-cetoesteroideos en orina. En el síndrome de Cushing, en la acromegalia, en los síndromes adrenogenitales y en las simples hiperfunciones corticales funcionales hay siempre una tendencia al aumento de los 17-cetoesteroideos urinarios, que nosotros hemos tenido ocasión de comprobar siempre en todos nuestros casos.

Es quizás en este grupo de enfermos en los que mayor interés tiene el estudio de los 17-cetoesteroideos, ya que hay ciertas obesidades, ciertos cuadros patológicos en sus formas más complejas o mixtas, que pueden presentar la interrogante de un diagnóstico diferencial con síndrome de hiperfunción cortical o de la adenohipófisis, y en estos casos la eliminación de los 17-cetoesteroideos nos ayudará a su diagnóstico definitivo.

2. En los tumores virilizantes del ovario.

3. En los tumores o hiperplasias de las células intersticiales de Leydig del testículo del hombre, señalándose que en estos casos de tumores de estas células es en los que se produce una mayor eliminación de los 17-cetoesteroideos, ya que se han des-

critos casos de hasta 2.000 mgr. en las veinticuatro horas.

4. En los tratamientos hormonales, en especial a base de testosterona, ACTH, cortisona, gonadotropas, etc., siendo su mecanismo unas veces por productos catabólicos de ellos mismos y otras, que es lo más general, por estímulo funcional que determinan sobre la corteza suprarrenal.

5. El ACTH merece ser descrito de manera especial; efectivamente, su inyección provoca siempre un aumento de los 17-cetoesteroideos, y este hecho ha sido una de las bases para sentar las famosas pruebas de Thorn, señalando con ello si existe capacidad funcional en la corteza suprarrenal. Su inyección provoca la hipercetoesteroiduria, y en casos de insuficiencia suprarrenal, no se determina; nosotros lo hemos comprobado en enfermos infecciosos, e incluso tenemos con CARO, PATÓN y SOLOHAGA una prueba funcional propia caracterizada por la inyección de 40 mgr. de ACTH en solución gelificada o de absorción retardada y la comprobación en las veinticuatro horas siguientes de los 17-cetoesteroideos y de la caída de los eosinófilos.

Este hecho es el que nos explica también patogénicamente cómo los casos de stress producen una eliminación inicial aumentada de 17-cetoesteroideos, pero inicialmente sólo, ya que cuando se determina el síndrome general de adaptación consecutivo, entonces, por el contrario, se determina una disminución de 17-cetoesteroideos por la reacción secundaria de disminución de función cortical.

6. También se ha descrito el aumento de 17-cetoesteroideos en otras enfermedades, como, por ejemplo, la leucemia.

Existirá una *hipocetoesteroiduria* en los siguientes casos:

1. En los casos opuestos a los anteriormente descritos, es decir, con disminución del sistema hipofisocortical. Aparece, por ejemplo, en todas las insuficiencias hipofisarias, como en la enfermedad de Simmonds, síndrome de Sheehan, de Froehlich, etc., y en la corteza suprarrenal en los síndromes de hipofuncionalismo, como son la enfermedad de Addison, que es el prototipo de insuficiencia, y en todos los casos de hipocorticalismo que nosotros hemos estudiado en otras obras nuestras; en los casos de extensas quemaduras, intoxicaciones, enfermedades infecciosas, etc., hay siempre un hipocorticalismo y una disminución de los 17-cetoesteroideos. GIL, en nuestra patria, ha hecho una importante contribución al estudio de los 17-cetoesteroideos en la insuficiencia adrenohipofisaria.

2. En consecuencia con ello, los stress determinan, como ya hemos citado anteriormente en una fase secundaria, una disminución de los 17-cetoesteroideos.

3. En el hipogonadismo hay siempre en el hombre una disminución de 17-cetoesteroideos, ya que esa tercera parte de papel patogénico de las gonadas en la eliminación de los 17-cetoesteroideos se encuentra así enormemente aminorada.

4. También se ha encontrado una disminución de ellos en enfermedades endocrinas, como el hipotiroidismo.

5. En enfermedades fuera del sistema endocrino, como el cáncer, anemias, hipertensión, insuficiencia hepática, gota, etc., se señala por la mayoría de los autores una disminución de los 17-cetoesteroideos, e incluso algunos autores, como PASQUALINI, nos afirman que en la diabetes también se encuentra disminuida la cetoesteroiduria.

6. Aparece también disminución de los 17-cetoesteroideos en los tratamientos con los estrógenos y dentro de hormonas masculinas solamente por el metil-testosterona.

Hoy día se van precisando con mayor detalle las distintas peculiaridades de la eliminación de los 17-cetoesteroideos, ya que se realizan estudios en plasma de estos esteroides (MIGEON) con especiales cromatogramas y microrreacciones, en el que estudian fraccionadamente los distintos corticoesteroideos.

#### RELACIONES ENTRE LAS SUPRARRENALES Y EL METABOLISMO GLÍCIDO.

En general, es un tema amplísimo que ya ha sido expuesto en otras obras nuestras, como en "Síndromes patológicos de las suprarrenales, y en la obra en colaboración "Suprarrenales, fisiopatología y clínica". No obstante, haremos mención de alguno de los hechos que tengan un mayor interés para nuestra investigación sobre diabetes y 17-cetoesteroideos.

En primer lugar hemos de hacer mención de que dentro de la corteza suprarrenal son las hormonas denominadas glucocorticoides las que tienen una acción directa sobre el metabolismo glicido, y dentro de ellos, los denominados 11-oxicorticoesteroideos, que son fundamentalmente las siguientes hormonas: corticosterona, 11-dehidrocorticosterona, 17-hidroxicorticosterona y la cortisona. Todas estas hormonas derivan y se producen en la zona fascicular de la corteza suprarrenal.

Su acción sobre el metabolismo hidrocarbonado consiste en acción hiperglucemianta, acción estimuladora de la glucogénesis hepática, acción productora de neoglucogenia (formación de glucógeno a expensas de las proteínas) y disminución de la utilización de la glucosa por los tejidos. Además de ello, la corteza suprarrenal interviene favoreciendo la absorción intestinal en los procesos de la fosforilización.

En un segundo lugar hemos de hacer mención del papel fisiológico y fisiopatológico que la corteza suprarrenal realiza en el metabolismo de los hidratos de carbono. Está totalmente puesto fuera de toda duda que la acción de los esteroides corticales radica en una inhibición de la hexoquinasa, aunque algunos autores más recientemente, como CONWAY y colaboradores, insisten en que la inhibición se produce no sobre la hexoquinasa, sino sobre la fosfoglucomutasa, fermento que, como sabemos, es el encargado de producir el éster I fosfórico de Cori dentro de la glucogénesis.

Exponemos un cuadro esquemático original nuestro en el que puede apreciarse las relaciones funcionales y metabólicas de la corteza suprarrenal con respecto a los hidratos de carbono (fig. 3).

En tercer lugar, el aspecto clínico nos enseña múltiples facetas de la relación mutua entre corteza suprarrenal y metabolismo glicido, e incluso diabetes.

Tenemos, por ejemplo, que todos los casos de insuficiencia cortical cursan con disminución de la glucemia, curva de sensibilidad a la insulina muy marcada (MARAÑÓN), y, por el contrario, en los casos de hiperfunción cortical, se produce una verdadera diabetes endocrina, como ocurre en la enfermedad de Cushing y en la propia acromegalia. La tendencia a hiperglucemia, a la glucosuria, etc., es un síntoma y alteración fisiopatológica más dentro de los cuadros hiperfuncionales de la corteza suprarrenal.

Ya hace muchos años que ZUELZER (1907) pudo

observar cómo extirpando el páncreas a un animal de experimentación se determinaba una diabetes, pero si a la vez se extirpaban las suprarrenales, o la diabetes no aparecía o los fenómenos característicos humorales de la misma no eran tan marcados; MAYER, un año más tarde, comprobó todas estas experiencias. Desde entonces acá los hechos científicos se han ratificado totalmente, y admitimos cómo la corteza suprarrenal forma parte del sistema con-

cita el caso de LATOTZKY, que después de haberse administrado cortisona a un diabético, no solamente tuvo que disminuir las 40 unidades de insulina que se ponía diariamente, sino que incluso quedó sin necesidad de ninguna de ella y con una curación o remisión clínica y metabólica.

En segundo lugar, MOHNKE insiste en que la propia insulina tiene una acción estimulante de la función de la corteza suprarrenal, e incluso conduce a

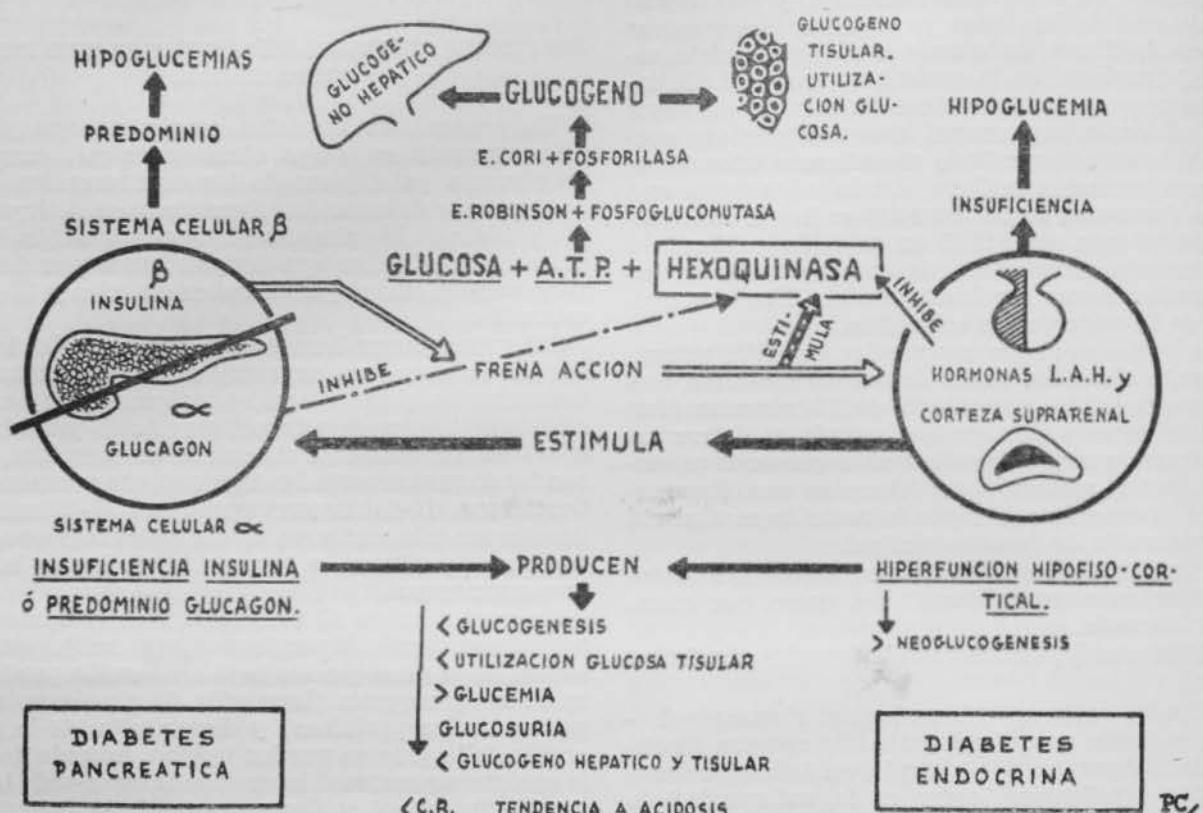


Fig. 3.—Esquema propio sobre participación endocrina en la diabetes.

trainsular y, por consiguiente, se opone en su fisiología a la acción de la insulina, y por ello mismo en estos sentidos patogénicos igual se puede producir una diabetes por falta de insulina (diabetes pancreática) que por una hiperfunción suprarrenal (diabetes cortical).

Esta patogenia, para un gran número de diabéticos, va cada vez tomando más cuerpo de doctrina clínica y práctica entre los principales diabetólogos y endocrinios de la medicina actual. MOHNKE nos expone tres criterios basados en estudios propios a este respecto del máximo interés:

En primer lugar, al hacer un estudio sobre la diabetes aloxánica en los conejos, ve que por efecto de la cortisona, mientras se está suministrando, aumenta la glucosa en orina y la glucemia, pero una vez que ha dejado de administrarse la hormona encuentra una gran disminución de la glucemia y una desaparición de la glucosa urinaria. La explicación de ello estribaría en que la cortisona, por su capacidad inhibitoria de la función cortical, conduciría a una hipofunción de este sistema contrainsular y, por consiguiente, mejoraría estos cuadros de diabetes experimental.

Nos cita, además, que en su experiencia ha podido observar cómo la utilización de la cortisona en los diabéticos, aunque les empeora de momento, mejoran una vez terminada su utilización, e incluso

estados de verdadera diabetes, que son de tipo contrainsulares y que el mismo autor denomina *diabetes metainsulínica*.

En un tercer lugar nos acepta ya las dos clases de diabetes, como las insulares o por falta de insulina, y las de tipo contrainsular cortical. Para estas últimas acepta siempre la constitución de obesidad esténica hipertónica, las cuales se caracterizan por la escasa acción de la insulina y por el gran beneficio de un tratamiento dietético bien llevado, por lo cual incluso afirma que en las épocas de carencia alimenticia, como ocurrieron en Alemania en el primer tiempo de la postguerra última, todos estos enfermos mejoraban considerablemente. Acepta para las diabetes contrainsulares tres fases en su evolución clínica y fisiopatológica:

Primera fase: Hay un aumento de la actividad de las suprarrenales, pero con una buena adaptación de los islotes pancreáticos y, por consiguiente, no se produce diabetes.

Segunda fase: Hay una mayor actividad cortico-suprarrenal y se atenúan los islotes pancreáticos produciéndose una diabetes.

Tercera fase: Hay una pérdida de la actividad de la corteza suprarrenal y se produce lo que él denomina "estado residual". En este estado residual pueden ocurrir tres evoluciones distintas, según el grado en que se encuentren de actividad los islotes

pancreáticos, y que serían estas tres: O bien una diabetes por carencia de insulina, o bien una curación espontánea por existir suficiente producción de insulina pancreática, o bien un hiperinsulinismo motivado por una superproducción de insulina.

Esta evolución de las diabetes contrainsulares fué observada por nosotros hace ya unos ocho años en una enferma, maestra de un pueblo de Zamora, que, afecta de una diabetes desde hacia dos años antes de nuestra consulta, diagnosticamos como de diabetes secundaria a una hiperfunción suprarrenal. Se la sometió a un tratamiento exclusivamente dirigido a dicho síndrome hipercortical, y al cabo de un año la enferma se encontraba totalmente normal de su diabetes y sin requerimiento alguno de insulina.

En Portugal, BOTELHO, MARIO FERNÁNDEZ, MAGALHÃES y FREIRE DA CRUZ, en trabajo reciente nos hablan también, dentro de las diabetes, de la existencia de las dos formas de por falta de insulina y contrainsulares. Hacemos constar que en todas estas observaciones de diabetes contrainsulares actuales no se tratan en realidad de verdaderos síndromes de Cushing, sino de estados que biotipológicamente, y en su fórmula endocrina, tienen una hiperfunción cortical, pero en los cuales no es preciso exista un verdadero y típico síndrome de Cushing.

Además tenemos los hechos (recogidos en nuestra patria por ARRIETA) de la mejoría de los diabéticos por la hipofisección, hechos que tienen como fondo las íntimas relaciones de la hipófisis con la diabetes que magistralmente nos describió HOUSSAY en 1930 con el antagonismo contrainsular del lóbulo anterior de hipófisis y cómo por el denominado fenómeno de HOUSSAY se conoce que una diabetes experimental mejora por la acción de la extirpación o hipofunción hipofisaria. En estos años han aparecido numerosos trabajos a este respecto y las intervenciones se van sucediendo, aunque todavía con no un beneficio apreciable. DANDY y RUSSELL hablan incluso de la sección de tallo hipofisario que, en realidad, no suministra beneficio alguno en las diabetes. BRILMAYER y MORGUT dicen que muchos de los fracasos de las hipofisecciones en diabéticos estriban en que no se ha realizado una extirpación perfecta, y preconizan introducir en la silla turca recién operada isótopos radioactivos que podrían completar el efecto de la intervención quirúrgica.

LUFT y colaboradores exponen recientemente cómo la intervención quirúrgica en siete enfermos suyos extirpando la hipófisis consiguieron un aumento de su sensibilidad terapéutica a la insulina y un menor requerimiento de la misma, pero en nuestra opinión no se trata de una terapéutica eficaz, ya que, por ejemplo, en estos propios siete enfermos de LUFT fallecieron poco después cuatro. Más interesante en el aspecto patogénico de la hipófisis y la diabetes son los trabajos de HARVEY y KLERK, que publican once casos de enfermos diabéticos que presentaron insuficiencia hipofisaria clara, ya que fué originada por infarto de la hipófisis, comprobada en la autopsia en nueve casos. En todos ellos, al lado de síntomas hipofisarios, apareció una mejoría o desaparición del estado de diabetes anterior.

Recientemente, ASCIONE y LAURUA (1956) realizan en enfermos diabéticos un bloqueo de la función hipofisaria del lóbulo anterior por inyección intravenosa de 50 a 100 mgr. de DOCA hidrosoluble (Per-cortén), y consiguieron, después de unos días de este tratamiento, un descenso de las cifras de glucemia y glucosuria, incluso con remisiones completas. Aunque eligieron diabéticos con signos de hiperfunción

pituitaria (y hasta un caso era acromegálico), y por ello no pueden hacerse conclusiones en estos hechos con respecto a la generalidad de los diabéticos, tiene el doble interés, por un lado, de apreciarse las íntimas relaciones entre diabetes y sistema hipofiso-suprarrenal, y por otro, demuestra la repercusión de una hormona cortical tan típicamente mineralocorticoide como es la DOCA, sobre el metabolismo glicídico y su fisiopatología, hecho sobre el que nosotros llevamos varios años llamando la atención.

No sólo esto, sino que en estos años, con las reiteraciones terapéuticas en los enfermos con distintas hormonas de las denominadas de adaptación, se determinan cuadros diabéticos; existen, por consiguiente, diabetes terapéuticas por administración de ACTH, STH, y dentro de los corticoides suprarrenales, por la cortisona, compuesto E; por la hidrocortisona, compuesto F; por la corticosterona, compuesto B, y por la dehidrocorticosterona o compuesto A.

Todos los enfermos diabéticos empeoraron en sus alteraciones cuando se les administraron medicaciones de este tipo, como hemos tenido ocasión de comprobar en los pocos casos en los que lo hemos administrado, ya que conocemos fatalmente este empeoramiento por estas hormonas, aunque en realidad, en opinión de algunos autores, al cesar la medicación mejoraran su sintomatología diabética.

Las diabetes por los corticoides se producen en realidad por un aumento de la neoglucogenia, a expensas de su mayor producción de glucosa por las proteínas, ya que también existe mayor aumento del nitrógeno urinario (SPRAGUE y cols.), y por disminuirse también la utilización de la glucosa por los tejidos que, al no ser así oxidada, se va almacenando en la sangre (INGLE, EVANS, etc.), y por, además, una disminución de la glucogénesis, que de esta manera paraliza el normal metabolismo de los glicidos. En todos estos casos de diabetes por corticoides o corticales hay una marcada resistencia a la acción de la insulina, cosa que no ocurre con las diabetes pancreáticas.

Histológicamente, en la corteza suprarrenal de los conejos con diabetes aloxánica, autores como CREUTZFELDT y BÖTTCHER, recientemente encuentran que no existen claras alteraciones en este tipo de diabetes experimental, y sólo en los casos de acidosis se encuentra un aumento de la vacuolización de la zona fasciculada, prejuzgando en el sentir de ellos una hiperfunción de la corteza suprarrenal como efecto contrainsular de este tipo de diabetes.

*Patogenias mixtas.*—En realidad, se trata de la opinión de algunos diabetólogos (CAÑADELL insiste en ello también) sobre la realidad de casos clínicos en los cuales no existe con tajante separación o una diabetes pancreática o una diabetes cortical, sino que, en realidad, pueden asociarse en algunos casos aislados mecanismos patogénicos de ambas clases; se trata casi siempre de diabéticos muy obesos en los cuales el componente hiperfuncional cortical muchas veces está claramente señalado.

En realidad, KATSCH y BARTELHEIMER ya afirman que no es raro hallar en los diabéticos síntomas somáticos de una hiperfunción suprarrenal.

#### 17-CETOESTEROIDES Y DIABETES.

Los 17-cetoesteroideos en la diabetes mellitus han sido estudiados por varios autores, aunque los re-

sultados totales y definitivos no son apenas concordantes ni homogéneos.

Para PASQUALINI, en la diabetes existiría una disminución de los 17-cetoesteroides urinarios, hecho que también aceptan MILLER y MASON, aunque en realidad en sus protocolos nos dan cifras en muchos de ellos totalmente normales. Encuentran cifras disminuidas en los diabéticos ESCAMILLA y FORBES, DONALSON, REIFENSTEIN y ALBRIGHT, encontrando, por el contrario, cifras ligeramente aumentadas autores como RAUSCH y colaboradores y WHITE.

BASTANIE, en 1956, también en su obra "Cortic-Surrenale et Diabète Humain", insiste en la creencia general de que hay una disminución de los 17-cetoesteroides en diabéticos, pero con excepciones en algunas publicaciones; él mismo encuentra más bien aumento de sus cifras en la diabetes y lo relaciona con el hecho de la hipercretosteroiduria de los obesos prediabéticos encontrada en casi todos los casos.

VENNING y BROWNE hallan resultados sensiblemente normales en los diabéticos, y recientemente PFEIFFER, SCHOFFLING y STEIGERWALD nos dan cifras normales de la eliminación de los 17-cetoesteroides urinarios en los diabéticos, aunque en sus protocolos hacen el estudio sólamente en ocho mujeres de constitución hipercortical, y señalan una cifra media de 12,246 mgr. en las veinticuatro horas, cifra que, aunque sea normal, en nuestra opinión se encuentra en los límites máximos de la normalidad.

Por consiguiente, en esta breve revisión encontramos cifras muy contradictorias, aunque todas con escasa repercusión sobre la cetosteroiduria en los diabéticos; en realidad, los autores que primeramente iniciaron estos estudios encontraron cifras bajas, y sólo muy recientemente (precisamente los casos que hemos conseguido revisar después de realizadas nuestras investigaciones) nos dan las cifras moderadamente altas en este tipo de enfermos.

Con respecto a los 17-cetoesteroides en otras alteraciones del metabolismo glicido, se admite unívocamente por todos los endocrinólogos que cuando este metabolismo glicido está alterado por una causa endocrina, y en especial suprarrenal, entonces la eliminación de estos esteroides urinarios sufre repercusión, mientras que cuando se trata de alteraciones alejadas de esta patogenia endocrina, las cifras son siempre normales. En la tendencia hipoglucémica y con marcada sensibilidad a la insulina de los estados de hipocorticalismo, existe siempre una disminución de la cetosteroiduria, mientras que en los casos de hipercorticalismo y síndromes de Cushing hay siempre una eliminación aumentada de los 17-cetoesteroides.

En nuestros protocolos, como luego veremos, encontraremos cifras normales con tendencia a estar ligeramente elevadas en los diabéticos, cifras muy elevadas en los hipercorticalismos y cifras muy descendidas en los hipocorticalismos. En los casos de alteraciones glicidas de ámbito extraendocrino los resultados obtenidos por nosotros son prácticamente normales.

En resumen, las relaciones entre la corteza suprarrenal y la diabetes, si no son estrictamente demostradas siempre como mecanismos patogénicos de las hiperglucemias, glucosuria, etc., sí que nos señalan desde un punto de vista fisiológico, e incluso fisiopatológico, ciertas interdependencias en las mismas; bien es verdad que dentro de la corteza suprarrenal el juego metabólico o patológico sobre la diabetes se encuentra no en los corticosteroides análogos (que son los que van a producir los 17-

cetoesteroides), sino precisamente en otros esteroides, que son los glucocorticoides; pero, en realidad, no podemos hacer una separación tan esquemática y tajante entre hormonas y su química, aspectos fisiológicos, metabólicos y fisiopatológicos; todos sabemos que hay opiniones de algunos endocrinólogos, como VERZAR, que no son partidarios de este esquematismo, ni el propio KENDALL, ni en nuestra patria MARAÑÓN, y, además, cómo pueden encontrarse aspectos en los cuales se habla de una unificación funcional de la corteza, que no es divisoria, como anteriormente hemos señalado; estos hechos serán comentados posteriormente después de nuestros protocolos.

Por último, y como exponente de que las relaciones entre la corteza suprarrenal y el metabolismo glicido no se basa exclusivamente en las hormonas glucocorticoides, hemos de hacer mención de las propiedades fisiopatológicas de la aldosterona, que desde un punto de vista químico funcional se encuentra englobado dentro de los mineralocorticoides, y que, por consiguiente, no tendría que tener acción especial sobre el metabolismo glicido (MACH, FRAZER, etc.).

Autores que tan perfectamente han estudiado desde sus primicias esta hormona aldosterona, como MARCH, en Ginebra, destacan el hecho recogido por otros autores (DESAULLES y cols., MEYER, KERWICK y PAWAN, etc.) de que la aldosterona en los ratones adrenalectomizados es capaz de elevar el glucógeno hepático, aunque con dosis elevadas. En el enfermo addisoniano la aldosterona, en dosis de 100 a 200 microgramos por día, corrige las alteraciones de la glucemia tendiendo a normalizarlas, terminando por afirmar que la aldosterona, en el metabolismo glicido, tiene más acción que la DOCA, pero menos que la cortisona.

En una palabra, sobre el metabolismo glicido, de las hormonas de la corteza suprarrenal intervienen de manera básica las denominadas glucocorticoides, como ya hemos citado, pero no debemos de admitir de manera absoluta que el resto de las hormonas de la corteza suprarrenal no puedan intervenir también en las alteraciones fisiopatológicas de los hidrocarbonados. En el presente trabajo citamos casos en los que hemos visto la influencia clara de la DOCA sobre el metabolismo glicido, y la aldosterona es un ejemplo más que hace excepción a estas reglas tan esquemáticas de la división metabólica de los esteroides corticales.

#### ESTUDIOS PERSONALES.

Hemos realizado un estudio de la eliminación de los 17-cetoesteroides urinarios realizándolo con SOLOHAGA, en el Departamento del Consejo Superior de Investigaciones Científicas de Fisiología del Profesor ROMO, con el cual trabajamos hace varios años, habiendo seguido como técnica la del método fotocolorimétrico de Dreker, señalando la eliminación en veinticuatro horas de 17-cetoesteroides.

Hemos investigado 40 casos de diabéticos en los cuales se realizó el estudio de manera sistemática y no escogiendo aquellos en los que pudieramos prejuzgar un componente endocrino distinto al pancreático; en un caso añadido se trataba de un estado prediabético, en el cual no existía glucosuria, sino sólo tendencia hiperglucémica.

Nuestros resultados son los que se dan en las páginas 324 y 325.

## CONSIDERACIONES SOBRE NUESTROS RESULTADOS.

Como se puede obtener de la lectura de los protocolos y de los esquemas adjuntos sobre las distintas eliminaciones de los 17-cetoesteroideos, nuestros resultados nos arrojan las siguientes conclusiones (figuras 4 y 5):

Con más de 5 mgr. de cetosteroiduria de la cifra media normal, 8 casos. De ellos, 2 en hombres dentro de los 11 casos estudiados y 5 en mujeres de los 30 estudiados. Uno muy alto correspondía a un estado de prediabetes.

Cifras de 4 a 5 mgr. por encima de la cifra normal, 5 casos.

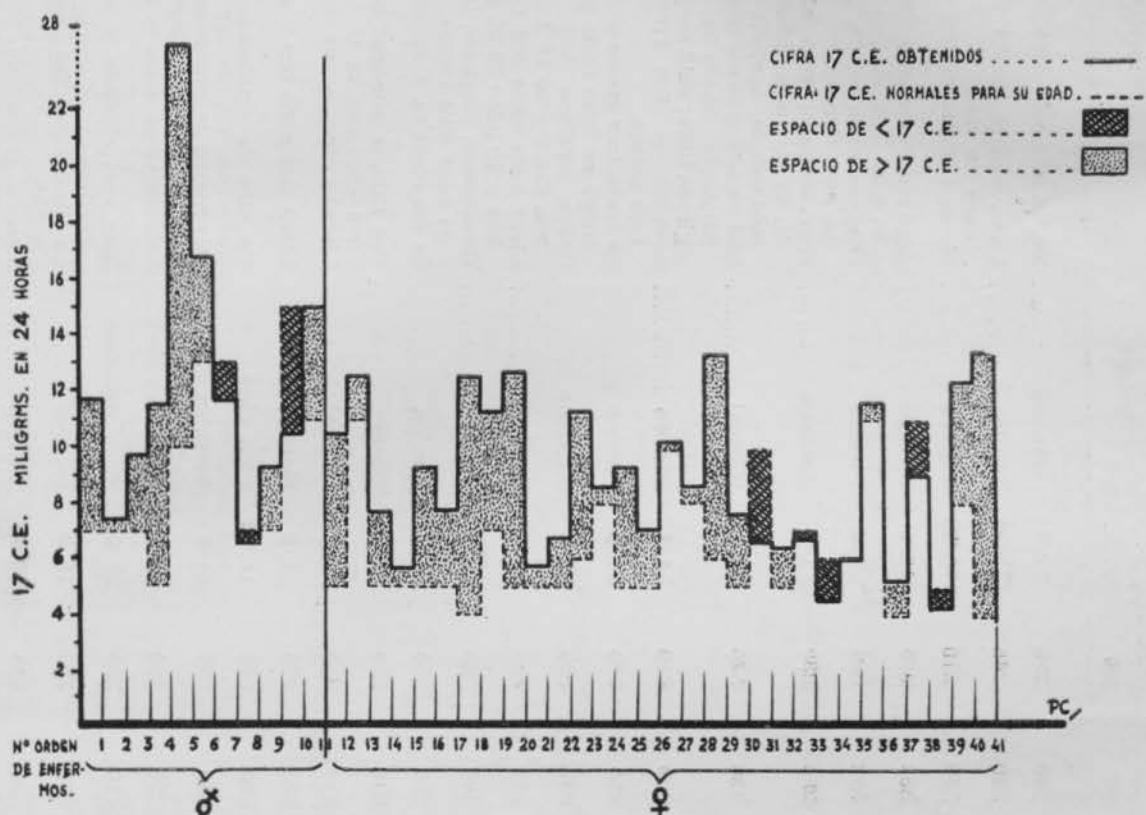


Fig. 4.—Gráfica de resultados obtenidos de 17-CE en diabetes.

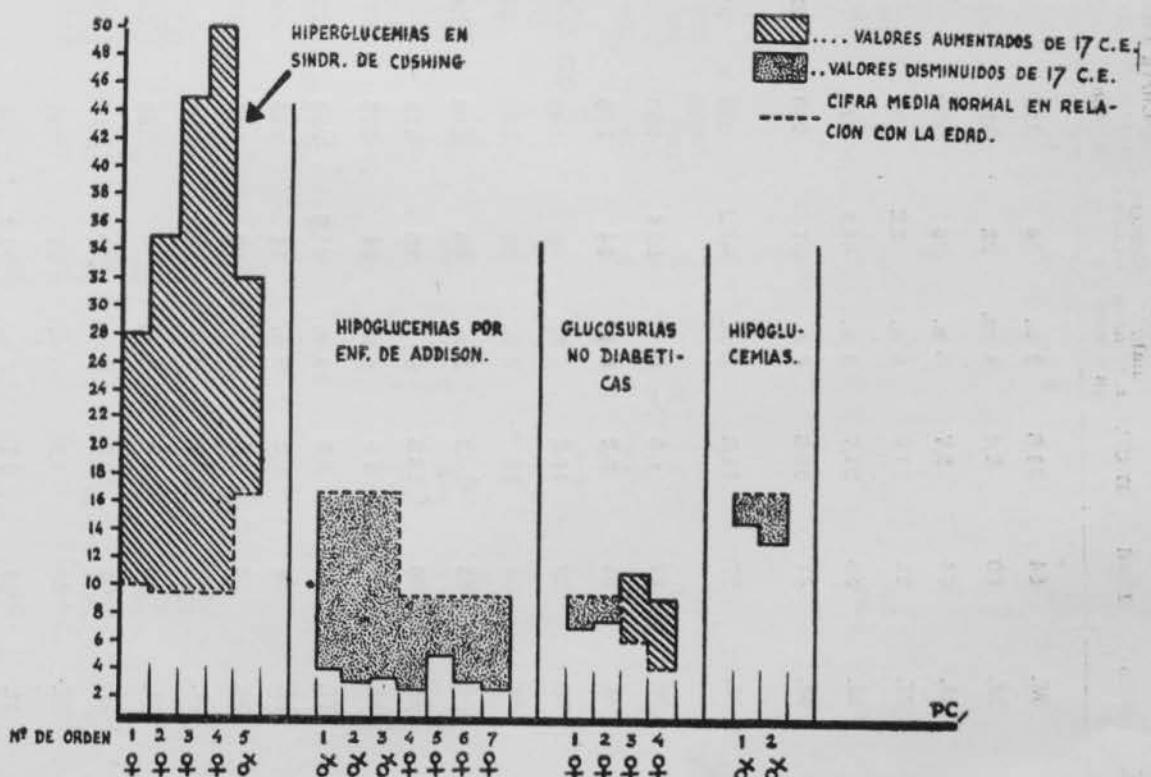


Fig. 5.—Gráfica de resultados en otras alteraciones glicidas.

## ENFERMOS DE DIABETES

Obs. n.º	Sexo	Edad	17-CE.	Tiempo evolución diabet. a = años m = mes.	Glucosa en orina	Curva glucemia (50 gr. glucosa)				T. A.	Tipología	OBSERVACIONES
						Ayunas	30'	60'	120'			
1	M.	64	11,8	1 a.	54	188		288	298	12/7	Asténico .....	En un año sólo once días se puso insulina.
2	M.	60	7,4	4 m.	22	185		330	245	155/95	Picnico .....	Lleva cuatro meses con insulina, menos hace un mes.
3	M.	64	9,7	5 a.	10	230		360	270	175/95	Picnico .....	No se trataba nunca.
4	M.	71	11,6	5 a.	2,2	135		360	200	15/9	Picnico .....	Algo obeso; se pone desde hace cinco años 10 a 20 U. I. R.
5	M.	55	27,7	1 a.	46,5	277		392	394	9/6	Picnico .....	Diagnosticada ahora, pero síntomas hace un año. Grueso.
6	M.	41	16,8	4 a.	37	220	280	285	280	11/7	Asténico .....	Muy delgado; tres años con dietas sin H. de C.; luego, idem insulina 20-30 U.; mal estado; acetona +. Le veo ahora.
7	M.	27	11,8	3 a.	46,2	235	310	420	375	11/9	Normal .....	Mal estado, 5 litros diuresis al primer tratamiento. Ahora es, a los dos años, régimen libre; está mejor; se pone 50 U. I. Acetona +. Sin tratar. Síntomas hace tres meses.
8	M.	67	6,5	0	59,4	330		460	410	14/8	Picnico .....	Se trata tres meses por mí hace seis años; luego no hizo nada por estar bien.
9	M.	64	9,2	6 a.	34	330		450	390	14/9	Picnico .....	Crave. Acetona ++. Estaba seis meses con dieta y 30 U. I. Le veo ahora.
10	M.	29	10,3	6 m.	60	540		645	690	10/6	Asténico .....	Lleva siete años con tratamiento único libre y 40 años 50 U. I. R.
11	M.	58	15	7 a.	39	280	310	316	440	13/7	Normal .....	Hirsutismo. Régimen libre y 20 U. I. desde hace seis meses.
12	H.	62	10,3	1 a.	46	300	340	460	350	18/13	Picnica .....	Se diagnostica. Conjuntivitis rebelde.
13	H.	36	12,3	0	15	115		182	160	13/8	Picnica .....	Con litiasis urinaria, que curó. Lleva cuatro años con 20 U. I.
14	H.	57	7,9	4 a.	54	175		310	260	16/10	Obesa .....	Llevaba cinco a. con dieta y 60 U. I. 30-30.
15	H.	65	5,8	10 a.	41,8	180	278	340	319	13/8	Normal .....	Un mes de síntomas.
16	H.	56	9,2	5 a.	14	175	260	350	270	14/9	Normal .....	Seis meses de síntomas. Tiene púrpura angiopática (cura luego bien).
17	H.	55	7,9	0	22	145	252	300	248	16/10	Picn. obes. ....	Establecemos dieta y 10 U. X. 2; prurito.
18	H.	71	12,3	0	41,8	260		480	520	14/8	Asténica .....	Muy mal cuidada y no se ponía apenas insulina.
19	H.	46	11,2	2 a.	4	165	188	220	190	16/10	Picn. muy obes. ....	La trata hace diez años; se pone 10 U. I. a 20.
20	H.	64	12,8	8 m.	40	210	260	410	390	18/9	Picn. muy obes. ....	Anemia (1.900.000) Biermer. Estaba con dieta. Ahora se trata su anemia, que cura.
21	H.	60	5,8	10 a.	21	310		450	335	16/9	Picnica .....	Se trató hace cuatro años; se pone 40-50
22	H.	62	6,7	3 a.	12,2	325		500	450	16/10	Normal .....	
23	H.	52	12,2	2 a.	18	215	280	315	285	13/8	Normal .....	
24	H.	41	8,7	3 a.	23	180	290	275	310	12/6	Asténica .....	
25	H.	60	9,2	4 a.	30,8	275	330	360	330	16/10	Normal .....	

26	VI.	66	7.08	1. a.	15.4	200	340	400	500	700	1.000	unidades de insulina
28	H.	52	13,4	5 a.	10,3	145	230	310	250	12/8	Normal	Se trata con 10 U. I.
30	H.	63	7,6	7 a.	31	290	360	480	440	13/7	Picn. Obes.	Se trata con 20 U. I. R.
31	H.	38	5,4	2 a.	52	235	370	470	410	15/8	Normal	Hirsutismo. Se trata con 20 U. I. R.
32	H.	68	6,3	3 a.	0	98	149	195	205	21/11	Asténica	Sin tratamiento nunca. Ind. Alb. Kimmels-tiel Wilson.
33	H.	42	6,8	0	22	155	170	232	161	12/7	Picnica	Un año con síntomas.
34	H.	54	4,5	5 a.	23	225		350	340	18/10	Picnica	Tratada por mí hace cinco años a 20 U. I.
												Alb. +. S. Kimmelstiel Wilson.
35	H.	56	0	0	28	170	270	264	210	16/10	Picn. y obes.	Gran obesidad hipocortical.
36	H.	26	11,8	2	13	163	232	280	235	12/7	Asténica	Trat. con 20 U. I.
37	H.	73	5,3	4	9	181	270	305	252	17/9	Asténica	Trat. con 10 U. I.
38	H.	34	9	1	30	203	264	334	278	13/7	Normal	Trat. con 30 U. I.
39	H.	62	4,5	6	7	175	243	304	310	15/10	Picnica	Trat. con 10 U. I.
40	H.	41	12,5	5	18	240	390	415	365	14/7	Picn. y obes.	Trat. con 15 U. I.
41	H.	76	13,8	2	0	135		162	185	185/110	Asténica	Prediabetes. Alguna vez glucosa en orina.

## ENFERMOS DE SINDROME DE CUSHING

42	H.	28	22,5	2	Ind.	140	210	220	195	17/10	Picn. hiper.	
43	H.	35	19,2	4	0	125	260	284	200	16/9	Picn. hiper.	
44	H.	45	31	7	3	204	290	300	280	20/11	Picn. hiper.	
45	H.	50	20,2	3	Ind.	110	160	165	170	19/9	Picn. hiper.	
46	M.	32	36	6	3	185	266	290	280	20/12	Picn. hiper.	

## GLUCOSURIAS NO DIABETICAS

47	H.	39	6,8	0	3	105	120	162	140	11/7	Normal	
48	H.	28	7,3	0	Ind.	110	140	152	155	12/6	Asténico	
49	H.	70	10,8	12	4	123	165	140	115	15/9	Asténico	
50	H.	57	9,3	4	2	108	125	165	130	19/13	Picnico	

## HIPOGLUCEMIAS PANCREATICAS

51	M.	36	14,4	3	0	70	100	104	50	11/6	Picnico	Curv. Sens. Insl. 74-50-52-68.
52	M.	30	13,2	2	0	70	90	100	120	12/7	Asténico	Curv. Sens. Insl. 70-65-25-20.

## ENFERMOS DE ADDISON

53	M.	39	4	3	0	95	105	110	70	10/6	Normal	
54	M.	41	3,5	2	0	100	112	108	80	9/5	Asténico	
55	H.	32	2,8	1	0	85	90	105	76	9/6	Asténico	
56	H.	26	5,1	2	0	103	110	110	88	10/6	Asténico	
57	H.	30	3,12	3	0	90	107	105	92	9/5	Normal	
58	H.	31	2,7	2	0	82	90	104	75	8/5	Asténico	
59	M.	34	3,6	1	0	95	80	100	50	8,5/5	Normal	

Cifras con ligera elevación con respecto a la cifra media normal, 11 casos.

Cifras ligerísimamente disminuidas, con menos de 3 mgr. de diferencia en sentido deficitario, 3 casos.

Cifras algo más bajas con menos de 4 mgr., 1 caso.

Cifras algo más bajas con menos de 5 mgr., 1 caso.

Como se puede deducir, si otorgamos a las cifras medias un margen en más y en menos amplio como la mayoría de los autores, podemos decir que los resultados obtenidos por nosotros son en todos los diabéticos prácticamente normales, salvo algún caso aislado; sin embargo, si nos atenemos a las cifras normales que nos dan con respecto a la edad, podemos ver que la mayoría de nuestros pacientes pasan de los cincuenta años, y con más de sesenta años tenemos 18 casos; nos encontramos que, aunque los valores oscilan dentro de las cifras normales, tienen tendencia a ser ligeramente altos.

posible factor dentro de la obesidad hiper cortical, arrojaban a lo mejor cifras normales o inferiores a las medias y, en cambio, otras personas con temperamentos asténicos y tensión baja tenían una eliminación alta de 17-cetoesteroideos.

Interpretamos esta tendencia ligera del aumento de los 17-cetoesteroideos como consecuencia de un posible factor patogénico sobreañadido a la insuficiencia pancreática de los diabéticos de origen cortical. No cabe duda de que la diabetes mellitus es una insuficiencia pancreática endocrina, mientras que la diabetes cortical es secundaria a las enfermedades hiperfuncionantes del sistema hipófiso-cortical. Sin embargo, como ya hemos dicho en líneas atrás, no podemos en absoluto ni demostrar la existencia de factor cortical, pero tampoco negar en absoluto la posible contingencia de que en la evolución de diabéticos típicos pudiera producirse un moderado hi-

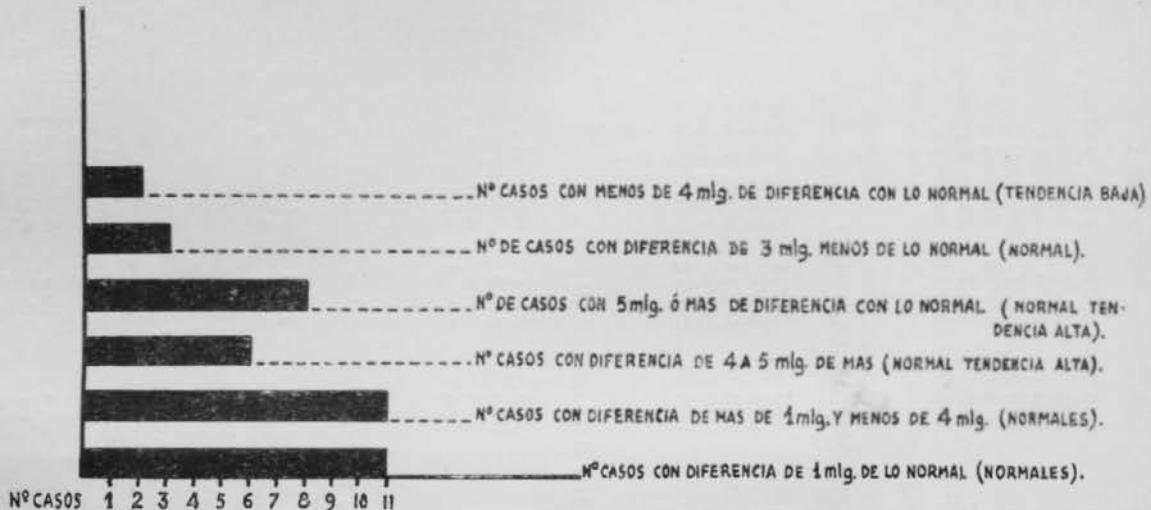


Fig. 6.—Esquemas de proporción de diabéticos con 17-CE normales o con tendencia baja o alta.

Significamos este hecho porque como en la mayoría de los datos consignados por la bibliografía suelen dar tendencia a las cifras más bien disminuidas de 17-cetoesteroideos en los diabéticos, por ello mismo, aun dentro de la normalidad, hemos querido observar si existía más bien tendencia a cifras por encima de las medias normales o disminuidas, y en ese caso podemos ver que nuestras investigaciones nos dan la conclusión de la tendencia a un ligero aumento de los 17-cetoesteroideos en las veinticuatro horas de los diabéticos.

En un segundo aspecto hemos querido estudiar, como se verá en los protocolos, la posible relación que la posible eliminación de los 17-cetoesteroideos tiene con cualquiera de los mecanismos o síntomas de estos enfermos diabéticos, con objeto de poder relacionar causa efecto aquellos casos que tenían las cifras más altas con cualquiera de los factores patogénicos o sintomáticos de los diabéticos; por ello mismo nos hemos fijado en la edad, tensión arterial, tipología (buscando hiper corticalismos constitucionales), años de evolución, glucosurias, curvas de glucemia, tratamientos con insulina o no, etc. (hay casos, 7 concretamente, en los cuales se realizaron las determinaciones antes de que el enfermo hubiese hecho tratamiento alguno, ya que fueron diagnosticados por primera vez por nosotros), y, en fin, todos aquellos factores en los que hemos podido ver que no hay relación alguna con las cifras de los 17-cetoesteroideos. Personas con una marcada obesidad, que incluso somáticamente nos parecían discernir un

percorticalismo, por lo menos de la zona androgénica, para la eliminación de los 17-cetoesteroideos.

Que los 17-cetoesteroideos no prejuzgan valor patogénico en el metabolismo de los hidratos de carbono, y concretamente en la diabetes, lo aceptamos completamente, ya que todos los hechos científicos nos lo demuestran. Sin embargo, la inyección en animales de experimentación de hormonas sexuales puede llegar a producir en algunos casos de la bibliografía citados, verdaderas diabetes y además clínicamente todos sabemos cómo la diabetes, y en todo el metabolismo glicido, guardan una estrecha relación con distintas situaciones fisiológicas o patológicas de las gonadas; el climaterio, la pubertad, castraciones, inyecciones de hormonas gonadales, etcétera, son todos ellos distintos factores que pueden intervenir activamente, aunque su mecanismo no lo conocemos bien, en un disturbio metabólico de los hidratos de carbono. Todos conocemos personas que en el climaterio (no olvidemos los conceptos tan interesantes de la adrenopausia de Albright recogidos y ampliamente estudiados en nuestra patria por FERNÁNDEZ CRUZ) han hecho denotable una diabetes que hasta entonces permanecía latente, y por ello mismo nuestros resultados de la ligera tendencia elevada de 17-cetoesteroideos en personas, sobre todo de la senectud, pueden ser un indicio más de hasta qué punto la corteza suprarrenal y gonadas en el hombre pueden intervenir o por lo menos coadyuvar en estos síndromes tan complejos.

Además de ello, e insistimos por su importancia,

el esquematismo de los tres grupos de hormonas corticales es muy útil pedagógicamente desde un punto de vista experimental, pero nunca es un dogma, y menos en biología, en el cual siempre la unidad impera en todas las adaptaciones y alteraciones patológicas. Nosotros mismos hemos tenido casos de glucosurias con hiperglucemia en enfermos intoxicados sólo por la implantación de DOCA subcutánea, y este hecho, si realmente nos atuviéramos a que se trata de una hormona mineralocorticoide, no tenía por qué haberse producido; sin embargo, no solamente ha sido estudiado por nosotros, sino que también ha sido reseñado por algún otro autor.

En la Clínica de ORTIZ DE LANDÁZURI, de Granada, SÁNCHEZ AGESTA y NÚÑEZ CARRIL, al estudiar las alteraciones del metabolismo glicido en las endocrinopatías, consideran tres casos de enfermedad de Addison, y en uno de ellos, en el cual la prueba de curva de glucemia de Engel y Scott no dió los resultados previstos, sino que, por el contrario, se pronunció una curva elevada y, además, con recuperación total de la insulina puesta por la glucosa administrada posteriormente; este único caso, como hemos comprobado por sus protocolos, fué precisamente el que estaba tratado con percortén, es decir, la hormona DOCA, que es mineralcorticoide.

En un trabajo nuestro con URETA, hace años estudiamos el metabolismo glicido en los tuberculosos pulmonares y su relación con la corteza suprarrenal y la inyección de DOCA, pudiendo ver cómo se normalizaban las curvas glucémicas bajas de los tuberculosos y las curvas de sensibilidad muy acusadas en los mismos; tampoco en este caso un mineralcorticoide debiera tener relación con el metabolismo glicido, y, sin embargo, así ocurrió. VERZAR también nos afirma de que no debe admitirse este esquematismo tan simple aunque sea muy útil en el terreno ya patológico.

Respecto a los resultados obtenidos en los enfermos afectos de otras alteraciones del metabolismo glicido, nuestras cifras marchan acordes con los hechos admitidos. En los síndromes de hiperfunción tipo Cushing en los 5 pacientes estudiados, los 17-cetoesteroideos estaban muy aumentados como resultado de la hiperproducción esteroide de la zona androgénica de la corteza suprarrenal. Por el contrario, en 7 enfermos addisonianos los valores cetosteroideos fueron extraordinariamente bajos, y a este respecto hemos de hacer constancia de que, según nuestra experiencia (que es análoga a la de todos los endocrinólogos), al tratar a estos pacientes con DOCA y cortisona, los 17-C. E. ligeramente se elevan, hecho patogénico de exquisito valor problemático y poco estudiado; si realmente los 17-cetoesteroideos son fruto único en lo que a las suprarrenales se refieren de la zona androgénica, no debieran elevarse sólo por la opoterapia mineralocorticoide y glucocorticoide. En nuestra opinión es un dato científico más que ratifica nuestra postura de lo poco sólido del esquematismo histológico-bioquímico de la corteza suprarrenal en su triple juego hormonal citado.

En 4 pacientes afectos de glucosurias sin hiperglucemias de distintas etiopatogenias, los 17-cetoesteroideos estaban en cifras variables dentro de la normalidad; por último, en 2 enfermos afectos de síndrome hipoglucémico hiperinsulínico las cifras eran sensiblemente normales.

#### CONCLUSIONES.

Se estudia la eliminación de los 17-cetoesteroideos en enfermos afectos de distintas alteraciones del me-

tabolismo glicido, encontrando en los diabéticos en general, todos ellos con edades adultas, incluso de senectud (no olvidemos de que, como afirman muchos diabetólogos, es en esta edad la más propicia a realizar la aparición de la diabetes), encontramos en nuestros resultados una sensible normalidad, pero dentro de ella una tendencia clara, sobre todo en las personas de edad avanzada, a una mayor eliminación de los esteroides urinarios citados.

El estudio de los 17-cetoesteroideos en las alteraciones glicidas de tipo suprarrenal, como son los hipocorticalismos y los hiperfuncionalismos con prototipo de enfermos de Addison en el primer grupo y de Cushing en el segundo, nos han dado en todos ellos la correspondencia natural de un marcado descenso en los casos de insuficiencia suprarrenal y de un aumento considerable en los de hiperfunción cortical. En los casos estudiados con glucosurias de tipo renal, glucosurias de otra índole como por insuficiencia hepática, y en hipoglucemias no reconocidas como hipocorticales, la eliminación de los 17-cetoesteroideos no accusaron alteración patológica alguna.

Se analizan además las relaciones entre la corteza suprarrenal y la fisiopatología glicida y en especial de la diabetes y el posible factor cortical como responsable de esta ligera hipersecretoriedad observada por nosotros en los enfermos diabéticos. No deja de ser singular también el que la mayoría de los autores modernos que estudian la acción de los nuevos preparados antidiabéticos por vía oral encuentran una mayor acción en los casos de diabetes de tipo contrainsular por su especial modalidad biotipológica (obesidades hiperfuncionales), hipertensión, etc., que contrasta con la menor acción sobre los diabéticos asténicos de tipo puramente pancreáticos. Estas nuevas medicaciones son un punto o factor patogénico más a añadir, dentro de esta tendencia cada vez más manifiesta entre los diabetólogos al distinguir entre las diabetes propiamente insulares y las de tipo contrainsular.

#### BIBLIOGRAFIA (\*)

- CALLOW, R. K., y YOUNG, F. G.—Proc. Roy. Soc., 157, 194, 1956.  
 BOTELLA, J.—"Fisiopatología y clínica de las suprarrenales". Edit. Paz Montalvo, 1951.  
 BOTELLA, J.—"Endocrinología femenina". E. C. M. Barcelona, 1958.  
 BOTELLA, J.—"Suprarrenales y función sexual. La tercera gonada". Edit. Morata. Madrid, 1945.  
 ROMERO, E.—"Los síndromes patológicos de las suprarrenales". Edit. FET. Madrid, 1951.  
 CALLOW, NANCY, H.—Biochem. J., 33, 559, 1939.  
 DORFMAN, R. I.—Proc. Soc. Exper. Biol. Med., 46, 789, 1940.  
 DORFMAN, R. I.; COOK, J. W., y HAMILTON, I. B.—J. Biol. Chem., 130, 285, 1939.  
 DORFMAN, R. I., y HAMILTON, I. B.—J. Biol. Chem., 133, 753, 1940.  
 DORFMAN, R. I.—Proc. Soc. Exper. Biol. Med., 46, 351, 1941.  
 SCHILLER y cols.—Endocrinology, 35, 355, 1945.  
 MASON, H. L., y ENGSTROM, W. W.—Physiol. Rev., 30, 321, 1950.  
 CAÑADELL, J. M.—"Suprarrenales". Ed. Daimon Borrián, 1953.  
 ELMADJIAN.—"Colloquia on Endocrinology", vol. III, pág. 642. Ed. Churchill. Londres, 1955.  
 TAVERNA TORN.—En "Tratado de Patología Médica", de PEDRO PONS. Salvat. Barcelona, 1954.  
 DREKTER, I. J.; PEARSON, S.; BARTCZAK, E., y McGAVACK, T. H. J. Clin. Endocrinol., 7, 795, 1945.  
 FRIEDGOOD, H. B.—"The Chemistry and Physiology of Hormones". Washington, 1944.  
 PASQUALINI, R. A.—"Endocrinología". 3.ª ed. El Ateneo. Buenos Aires, 1955.  
 GIL, G.—Tesis doctoral. Inst. Pat. Méd. Dr. MARAÑÓN. Madrid, 1954.  
 HAMBURGER, C.—Acta Endocrinol., 1, 14, 1948.  
 CALLOW y cols.—J. Endocrinol., 1, 76, 1939.  
 FRASER y cols.—J. Clin. Endocrinol., 1, 234, 1941.  
 HAMILTON, H. B., y HAMILTON, J. B.—J. Clin. Endocrinol., 8, 433, 1948.

(\*) Bibliografía expuesta por orden de aparición en el original.

- KENIGSBERG y cols.—J. Clin. Endocr., 9, 426, 1949.  
 WOSTER, H.—J. Clin. Endocrin., 3, 483, 1943.  
 CONN, J. y cols.—J. Lab. Clin. Med., 43, 79, 1954.  
 ROMERO, E.; CARO PATÓN y SOLOHAGA.—Rev. Clin. Esp., 54, 13, 1954.  
 MIGEON CLAUDE, J.—"Colloquia on Endocrinology", vol. III. The Human Adrenal cortex. Ciba Foundation. Ed. Churchill. Londres, 1955.  
 ZIMMERMANN, W.—"Vitamine und Hormone", 5, 276, 1944.  
 ROMERO, E.—"Fisiopatología de las suprarrenales". Ed. Paz Montalvo, 1951.  
 ROMERO, E. y URETA, G.—"Enferm. del Tórax", 6, 1953.  
 MARAÑÓN, G.—Presse Med., 101, 1.665, 1925.  
 ZUELZER, G.—Berlin Klin. Wschr., 38, 1.209, 1907.  
 BOTELHO, L.; FERNÁNDEZ, M.; MAGALHAES y FREIRE DA CRUZ.—Rev. Ibérica Endocrinol., 3, 641, 1956.  
 MOHNIKE, G.—Folia Clin. Intern., 7, 6, 1957.  
 HOUSSAY y BIASCTTI.—Rev. Soc. Arg. Biol., 6, 251, 1930.  
 BRIELMAYER, H., y MORGUT, F.—Münch. med. Wschr., 40, 98, 1.427, 1956.  
 RUSSELL, D. S.—Lancet, 1, 466, 1956.  
 DANDY, W. E.—Jour. Am. Med. Ass., 114, 312, 1940.  
 LUFT y cols.—J. Clin. Endocrinol., 15, 391, 1955.  
 HARVEY y KLERK.—Amer. J. Med., 19, 327, 1955.  
 ASCIONE y LAURIA.—Folia Endocrinol., 9, 487, 1956.  
 CREUTZPELDT y BÖTTCHER.—Dtsch. Med. Wschr., 22, 986, 1956.  
 KATSCH y BARTELHEIMER.—Cit. por MOHNIKE.  
 PFEIFFER, SCHOFFLING y STEIGERWALD.—Dtsch. med. Wschr., 21, 838, 1956.  
 VENING, E. H., y BROWNE, I. S. L.—J. Clin. Endocrinol., 79, 1947.  
 RAUSCH-STRÖGMANN, J. G., y SANER, H.—Verh. Dtsch. Ges. Endocrinologie Berlin, 1, 3, 3, 1956.  
 WHITE, P.—"Treatment of diabetes mellitus". Lea Feliger. Philadelphia, 1952.  
 ESCAMILLA, R. F.—Ann. Int. Med., 30, 249, 1949.  
 FORBEY, A. D.; DONALSON, E. C.; REIFENSTEIN, E. C.; ALBRIGHT, F.—J. Clin. Endocrin., 4, 264, 1947.  
 BASTENIE, A.—"Cortico-Surrenale et diabète humain". Masson. Paris, 1956.  
 PRADER, A.—Schweiz. med. Wschr., 24, 12, 289, 1956.  
 MACH, R. S.; MACH, E., y FABRE, J.—Sem. des Hôp., 2, 67, 1955.  
 MACH, R., y cols.—Schweiz. med. Wschr., 84, 407, 1954.  
 KERWICK, A., y PAWAN, G. L. S.—Lancet, 162, 1954.  
 DESAULLES, P.; TRIPOD, J., y SCHUBER, W.—Schweiz. med. Wschr., 85, 1.088, 1953.  
 MACH, R., y cols.—Schweiz. Med. Wschr., 84, 407, 1954.  
 KERWICK, A., y PAWAN, G. L. S.—Lancet, 162, 1954.  
 DESAULLES, P.; TRIPOD, J., y SCHUBER, W.—Schweiz. med. Wschr., 85, 1.088, 1953.  
 DESAULLES, P.; MIER, R., y SCHUBER, W.—Experientia, 10, 142, 1954.  
 SÁNCHEZ AGESTA y NUÑEZ CARRIL.—Rev. Clin. Esp., 61, 11, 1958.  
 MAYER, A.—Compt. y End. Soc. Biol., 60, 219, 1908.  
 ARRIETA ALVAREZ, F.—"Diabetes", 4, 8, 1956.  
 SPRAGUE y cols.—Arch. Int. Med., 85, 194, 1950.  
 INGLE, D. J.—Endocrinology, 29, 649, 1941.  
 INGLE, D. J.—Ann. New York Acad. Scien., 50, 576, 1949.  
 INGLE, D. J.; EVANS, H. M., y LI, C. H.—Endocrinology, 39, 32, 1946.  
 MILLER, SIDNEY y MASON, H. L.—J. Clin. Endocrinol., 5, 220, 1945.  
 FERNÁNDEZ CRUZ, A.—"Los grandes síndromes de Medicina Interna". Edit. C. Médica. Barcelona, 1956.

## ORIGINALS

### LA MUCOSA GASTRICA. ESTUDIO ENDOSCOPICO E HISTOLOGICO EN ESTADO NORMAL Y EN LAS GASTRITIS CRONICAS

L. GÁNDARA MAZPULE, J. BOSCH HERNÁNDEZ y M. MORALES PLEGUEZUELO.

Clinica de Nuestra Señora de la Concepción e Instituto de Investigaciones Médicas.

Director: C. JIMÉNEZ DÍAZ.

#### INTRODUCCIÓN.

La primera visión de una mucosa gástrica viva, descrita con gran riqueza de detalles, se debe a BEAUMONT, quien, como es bien sabido, aprovechó la oportunidad de tratar a un herido a quien le quedó una fistula gástrica y a quien tuvo en observación durante nueve años. Este autor, sin apenas formación científica, tuvo atisbos geniales en la forma que estudió la digestión y los cambios que sufría la mucosa gástrica durante los distintos períodos digestivos, así como el efecto que sobre la mucosa ejercían los distintos alimentos, las situaciones de ánimo, etc., algo muy semejante a lo que un siglo más tarde llevarían a cabo WOLF y WOLF en el sujeto Tom, también afecto de una fistula gástrica, y que tanta resonancia han tenido en el conocimiento de la forma de reaccionar la mucosa gástrica ante los distintos estímulos. La descripción que nos hace BEAUMONT de los dis-

tintos aspectos de la mucosa gástrica ante irritantes de tipo alimenticio o excitantes de cualquier tipo, es exacta a la que vemos hoy en día en gastroscopia. Pero al mismo BEAUMONT ya le sorprendió el ver grandes lesiones en el estómago y que, sin embargo, no daban síntomas, lo cual constituye actualmente uno de los caballos de batalla entre los que niegan o afirman una base clínica de las gastritis.

Las gastritis han pasado por fases distintas en su existencia. No interesa en este momento hablar de ellas en detalle en lo que se refiere a su historia, pero sí conviene para nuestra exposición decir brevemente que a partir de BROUSSAIS, el cirujano de Napoleón, que fué el primero que habló de ellas, pero partiendo de una base falsa, porque sus observaciones procedían de estómagos de cadáveres, se admitió esta entidad clínica, que luego fué rechazada al implantarse los sondajes gástricos por KUSSMAUL y LEUBE y considerar que los trastornos gástricos eran motivados por dispepsias de origen funcional. Posteriormente, el concepto de gastritis volvió a adquirir resalte clínico a partir de las observaciones de FABER, quien ya estudió los estómagos de individuos recién muertos, en quienes evitaba las alteraciones cadavéricas fijándolos precozmente en formol. Los estudios endoscópicos seriados que iniciaron los alemanes (GUTZEIT, KORESCH, HENNING y SCHINDLER) hace más de treinta años, se difundieron rápidamente en Francia con MOUTIER, en América con BENE-