

# REVISTA CLÍNICA ESPAÑOLA

Depósito Legal M. 56 - 1958.

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

TOMO LXIX

15 DE JUNIO DE 1958

NUMERO 5

## REVISIONES DE CONJUNTO

### FISIOPATOLOGIA DE LA DIABETES

(Etiología y Anatomía Patológica)

A. MONCADA MONÉU

Médico Interno por oposición de la Facultad de Medicina de Madrid

Instituto de Investigaciones Clínicas y Médicas

Director: Prof. C. JIMÉNEZ DÍAZ

Desde las primeras descripciones de la diabetes, hasta los tiempos actuales, es mucho lo que se ha escrito e investigado acerca de esta enfermedad. La primera descripción, al parecer, se debe al Papiro de Ebers (1152 a. de J.); desde entonces, hasta la actualidad, muchos nombres han quedado grabados con toda justicia en la historia de esta enfermedad; pero, sin duda alguna, el momento más brillante está en el año 1921, fecha en que BANTING y BEST descubren la insulina, que, a partir de entonces, ha salvado y prolongado la vida de tantos diabéticos. Con anterioridad a tal fecha, numerosas y trascendentales aportaciones se hicieron. Al parecer, ARETEO puso el nombre de diabetes, que en griego viene a significar "pasar a través de un sifón", y ya los chinos la habían denominado "enfermedad de la sed". AVICENA describió la gangrena diabética, y PARACELSO obtuvo una sal por evaporación de la orina, con posterior comprobación por WILLIS (1675) de su sabor dulce. En 1788, CAWLEY habló de las lesiones pancreáticas, y CULLEN separó la diabetes insípida de la auténtica diabetes, que él denominó "mellitus". Con TROMMER (1841) y FEHLING (1850) quedó descrita la reacción para determinar cualitativamente y cuantitativamente el azúcar en orina. Poco a poco se fue completando el cuadro clínico, y en 1874 KUSSMAUL publica la primera descripción clínica del coma diabético. LANGERHANS descubre, en 1869, los islotes pancreáticos que llevan su nombre, y CLAUDIO BERNARD descubre, en 1885, el glucógeno y el papel glucogenético del hígado, aparte de otras aportaciones de este genial sabio. La lesión de los "islotes de Langerhans" en la diabetes es señalada por OPIE, en 1901, y MINKOWSKI descubrió el papel del páncreas. Estu-

dios intensos de NAUNYN culminan con el establecimiento del concepto de acidosis en la diabetes.

Después del maravilloso descubrimiento de la insulina, múltiples aportaciones se han venido sucediendo, y es del todo imposible poder enumerarlas por completo. HOUSSAY y colaboradores iniciaron, en 1924, una serie de investigaciones que dieron como resultado la demostración del papel que desempeña la hipófisis en la diabetes. FALTA introdujo el concepto de insulin-resistencia y el de diabetes extrainsulares. En 1925 logra ABEL la insulina de forma cristalizada, y en 1936, HAGERDON y colaboradores adicionaron protamina a la insulina, con buen éxito. LONG y LUCKENS, en 1936, y YUNG, en 1937, señalaron el papel de la hormona de crecimiento en algunos tipos de diabetes. MURLIN y colaboradores descubrieron la existencia de una hormona hiperglucemiante y glucogenolítica, que propusieron llamar "Gluagón" ("movilizador de azúcar"). MIRSKY, en 1956, descubre en el hígado la existencia del enzima "Insulinasa". JAMBON y colaboradores, en 1941, observan la acción hipoglucemiante de un derivado sulfamídico.

La diabetes es una enfermedad muy frecuente y, según la mayoría de las estadísticas, su frecuencia viene aumentando conforme pasan los años, lo cual es debido a que se ha elevado, en general, la duración media de la vida y a que actualmente se diagnostica mejor (JIMÉNEZ DÍAZ). Para unos autores es más frecuente en el varón, y para otros, en la mujer, y, a pesar de que las discusiones a este respecto son dispares, al parecer viene a ser idéntica la frecuencia para uno y otro sexo. Es más frecuente en el adulto, pero también se ven casos en niños (a veces, tipo MAURIAC). Es muy frecuente entre los judíos (V. NOORDEN y JÖSLIN), y se ha explicado por ser una raza que muy rara vez se cruza. Los negros, en contra de lo que se ha dicho, no son inmunes a la diabetes, si bien es para ellos una enfermedad poco frecuente. Entre los chinos y japoneses es rara, y se ha argumentado que ello dependería de las diferentes costumbres dietéticas.

La diabetes es enfermedad grave, tanto más grave cuanto más joven se padece, y, hasta los cuarenta años, la mortalidad viene a ser igual para uno y otro

sexo; pero pasada esa edad, es algo mayor para la mujer. Actualmente es bien sabido que la diabetes es enfermedad hereditaria, de carácter mendeliano recesivo, y para SELYE, según el matrimonio, pueden deducirse las posibilidades de que los hijos padeczan la enfermedad: cuando ambos progenitores son diabéticos, todos los hijos, si viven lo suficiente, serán diabéticos; cuando un progenitor es diabético y el otro un portador, el 40 por 100 de la descendencia puede presentar la enfermedad; cuando el uno es portador y el otro no diabético, todos los hijos serán portadores, pero no padecerán diabetes, a no ser que accidentalmente enfermen del páncreas.

*¿Qué es la diabetes?*—Se viene definiendo la diabetes como un trastorno en el metabolismo de los hidratos de carbono (H. de C.) fundamentalmente en lo que respecta a su utilización, y en virtud del cual la glucosa aumenta en la sangre, y cuando esta elevación sobrepasa de cierto nivel, se elimina por la orina, fenómeno clínico que ha sido llamado glucosuria. Por eso el clínico diagnostica la diabetes, en la mayoría de los casos, por la aparición de glucosa en la orina; pero si quiere hacer las cosas bien, deberá comprobar inmediatamente la elevación de la glucemia, así como la mala utilización de la glucosa, y para ello contamos con la glucemia en ayunas, con la sobrecarga de glucosa controlando la glucemia (EXTON) y con el estudio de la utilización de la glucosa administrada en comida de prueba. Por otra parte, el fiarse únicamente de la aparición de glucosuria para diagnosticar una diabetes, puede ser motivo de error; así, aparte de en la diabetes, puede aparecer glucosa en orina, después de la ingestión de dulces, en la obesidad, en el hipertiroidismo, en la distonía neurovegetativa, en las enfermedades hepáticas (los franceses hablaron de una presunta "diabetes hepática"), en los estados de inanición, por administración de ACTH o cortisona, incluso tratarse de una lactosuria y no de una glucosuria, o de una diabetes renal (diabetes "inocens").

*¿Qué etiología tiene la diabetes?*—De antemano debemos decir que su etiología es muy oscura en la mayoría de los casos. Cuando OPIE, en su publicación de 1901, achacó todo el trastorno a la lesión del páncreas, se vislumbró un amplio horizonte.

Hace años se habló del papel de la gota y de la obesidad en el determinismo de la diabetes, cosas ya en el olvido. Hoy día sabemos que hay diabéticos obesos y otros delgados, en dependencia unas veces tan sólo en la constitución del individuo, pero otras de la compensación, del estado metabólico en ese momento. Al principio de este siglo se habló de "diabetes conyugales", y SCHMIDT refirió el caso de un diabético casado con una mujer no diabética, y que con el tiempo acabó padeciendo la enfermedad; MÜLLER pensó serían casos de sífilis a través de una pancreatitis sifilítica, y HEIBERG publicó varios casos, pero esta posible etiología es dudosa, incluso para aquella época en que las enfermedades venéreas eran más frecuentes, ya que la sífilis afecta a la porción exocrina del páncreas, y rara vez a las insulas (JIMÉNEZ DÍAZ); estos supuestos casos pueden explicarse como simple coincidencia de sífilis y diabetes, y el referido por SCHMIDT, como que la mujer fuese potencialmente diabética y desarrollara la enfermedad en el transcurso de su vida. También se dió mucha importancia a la aparición de diabetes después de una infección (gripe, bronconeumonía, foco supurado, etcétera); pero hoy día pensamos son diabetes ya existentes, que dan su primera manifestación cuando con motivo de la infección se descompensan.

La arteriosclerosis y otras lesiones vasculares que con frecuencia acompañan a la diabetes son de difícil interpretación etiológica, pues no se sabe nunca con certeza si son causa o consecuencia.

Nombrando brevemente las posibles etiologías pancreáticas, diremos que la pancreatitis aguda rara vez produce diabetes; pero ataques reiterados podrían llegar a originarla a través de una pancreatitis crónica. La destrucción del páncreas por tumores no suele producir diabetes, pues haría falta una invasión tan enorme de la glándula, que sería incompatible con la vida; sin embargo, existen algunos casos, y así hay uno referido por BOULIN en el II Congreso Internacional de Diabetes (Cambridge-Inglaterra, 1955) de una mujer de setenta y ocho años que inició una brusca diabetes insulin-resistente y falleció a los seis meses, presentando a la autopsia una tumoración a nivel de la cabeza del páncreas, de aspecto endocrino, con islotes de células monstroso-similares a las células  $\alpha$  y encontrando que, fuera de la zona tumoral, existían células  $\beta$  de aspecto normal, suficientes para mantener una adecuada secreción de insulina, por lo que interpretó que la diabetes estaría condicionada verosímilmente por la hipersecreción de glucagón.

La pancreatitis crónica puede ser causa de diabetes. Muchos diabéticos tienen antecedentes de enfermedades crónicas de las vías biliares (colelitiasis, fundamentalmente) y se ha pensado que en estos casos la diabetes se produciría por pancreatitis crónica a través de un conducto común en la ampolla de Vater (cuando la anatomía es así), o si no a través de las conexiones linfáticas entre las vías biliares y el páncreas (HERNANDO).

En la hemocromatosis hay diabetes (la llamada "diabetes bronceada") que se ha explicado por fibrosis pancreática, tratándose en conjunto de una policirrosis. En leucemias crónicas, alguna rara vez se ve surgir una diabetes por infiltración del páncreas y trombosis de sus vasos (MARANÓN).

Amplio y sugestivo es el campo de las denominadas diabetes extrapancreáticas. Desde hace años se conoce la diabetes de la acromegalia, del gigantismo hipofisario y del síndrome de Cushing. SPRAGUE y colaboradores tienen casos de Cushing debidos a tumores o a hiperplasia suprarrenal, con curación de la diabetes al extirpar el tumor o al practicar suprarrenalectomía subtotal. Todas estas diabetes tienen como característico ser rebeldes al tratamiento insulínico. En mujeres con hipercorticalismo se ve a veces diabetes integrando el llamado "síndrome de Achard-Thiers" o "diabetes de mujeres barbudas" (son mujeres adultas con hiperglucemia y glucosuria, disminución marcada de la tolerancia a la glucosa, hirsutismo, barba y bigote, calvicie, hipertrofia del clítoris, voz varonil y demás síntomas de virilismo). En el hipertiroidismo suele existir hiperglucemia y glucosuria muy ligeras; pero frente a esto, otras veces se trata de una auténtica diabetes (los llamados "diabéticos nerviosos") que, por lo general, tiene como características ser insulin-resistente, una vez que difícilmente se ha encontrado la dosis alta y adecuada de insulina entra fácilmente en hipoglucemia, y desaparición de la insulin-resistencia y laabilidad cuando se hace tratamiento antitiroideo.

Hay descritos bastantes casos de diabetes aparecidos en la mujer después de la menopausia, explicados por la hiperfunción prehipofisaria existente en tal situación de la vida; son diabetes que necesitan cantidades altas de insulina con disminución de esta exigencia si se administran estrógenos (posiblemente).

te por la acción inhibidora de los estrógenos sobre la prehipófisis). Existen casos de diabetes mellitus asociada a diabetes insípida, que han hecho pensar en un origen común por lesión diencefálica; recordamos un caso de MAMPO ALIÑO publicado en 1941; FAELLI comunicó que en su experiencia de 50 niños diabéticos encontró esta asociación en 4 casos (II Congr. Internacional Diabetes, 1955).

Hay casos publicados de diabetes asociada a feocromocitoma, incluso con curación después de la extirpación del tumor. Ultimamente, desde la introducción de las nuevas hormonas ACTH y corticoides suprarrenales, se han descrito diabetes imputables a esta fuerte terapéutica.

Frente a estas posibles causas enumeradas, hemos de decir que en muchísimas ocasiones el origen de una diabetes es bastante oscuro. En la práctica, el médico estudioso intenta encasillar el diabético dentro de una etiología pancreática o extrapancreática (hipofisaria, suprarrenal, tiroidea, gonadal, etcétera); pero en bastantes ocasiones nada de esto parece seguro y tiene que acabar recurriendo a eso tan cierto, pero tan vago, de "herencia y constitución". Por el contrario, es harto frecuente que el médico práctico, en parte por desconocimiento, y en parte por escepticismo, pase del diagnóstico de diabetes al tratamiento, sin ni siquiera haberse planteado en la mente el problema de buscar una etiología, como dando absurdamente por entendido que todos los casos son constitucionales y hereditarios; esta última actitud debe repugnar y ser proscrita, por numerosos motivos y, entre éstos, porque del estudio detenido de cada enfermo se pueden sacar conclusiones interesantes para su terapéutica (bástenos recordar, como uno de los muchos ejemplos, que la diabetes con hipertiroidismo y la de la menopausia, de difícil tratamiento insulínico, se hacen mucho más asequibles a esta terapéutica cuando con cierto arte se recurre a la medicación antitiroidea y a los estrógenos, respectivamente).

No existe ninguna duda de que en un elevadísimo porcentaje se encuentran antecedentes hereditarios, de tal forma, que al estudiar la etiología de la enfermedad no hay más remedio que considerar la existencia de los factores herencia y constitución, con la participación sobre este fondo de factores de realización. En este sentido hay absoluta evidencia del importante papel que la dieta hidrocarbonada desempeña en la realización de la diabetes y, así se ha visto, que los hijos de los diabéticos, cuando son alimentados con dietas ricas en H. de C., llegan a ser diabéticos; esto concuerda con la experiencia ya algo vieja que hizo ALLEN: el animal con extirpación parcial del páncreas no sufre diabetes, pero ésta aparece si se le alimenta con dieta rica en hidrocarbonados, con la particularidad de que al cabo de un cierto tiempo, aunque se supriman los H. de C., la diabetes persiste. Pudo comprobarse que cuando en la primera guerra mundial el pueblo alemán fue sometido a aquel famoso bloqueo de hambre, disminuyó la incidencia de la diabetes, y todos los diabéticos mejoraron (JIMÉNEZ DÍAZ).

Dada la oscuridad de la etiología, es lógico que la clínica haya recurrido una vez más a la Anatomía Patológica, a la que tanto se debe; sin embargo, la valiosa aportación de ésta ha parecido siempre insuficiente a los médicos ávidos de profundizar. En la autopsia se han encontrado páncreas muy alterados, frente a otros de tamaño normal y sin ninguna alteración evidente, y esto último es lo más habitual, como ya señalaron WEICHSELBAUM y HEIBERG; este

último anatomopatólogo ya dijo que en la mayoría de las preparaciones había que estudiar detenidamente las células de los islotes e incluso contar el número de éstos, y, aun así, las más de las veces no se podía hacer un diagnóstico histopatológico de segura lesión pancreática.

Cuando se evidencia al microscopio lesión del páncreas, son tres los tipos fundamentales de alteraciones: 1) Hialinización de los islotes de Langerhans. Se observa degeneración hialina intercelular y en las proximidades de los vasos sanguíneos, con carácter progresivo, incluso llegando a formar grandes masas hialinas, que en ocasiones pueden alcanzar mayor tamaño que un islote normal; por el efecto compresivo que estas masas ejercen sobre las células  $\beta$ , se llegaría a la anulación funcional y a la destrucción celular; este tipo de alteraciones se suele ver en la diabetes senil y en la de la edad media. 2) Fibrosis. Hay veces en que lo que se observa es una intensa proliferación del tejido fibroso intersticial que va ahogando y reemplazando a las células de los islotes, al parecer, de una forma lenta, crónica; esto se suele ver en las diabetes surgidas después de los cuarenta años y, a veces, retrospectivamente, pueden imputarse a pancreatitis crónica. 3) Degeneración hidrópica.—Los gránulos de las células  $\beta$  desaparecen y son sustituidos por vacuolas, y el carácter progresivo de esta alteración hace que los islotes vayan siendo anulados; al parecer, por comparación de diversas zonas de una misma preparación, se trata de un proceso agudo, y se ve con bastante frecuencia en la diabetes juvenil grave (lo que se ve otras veces en ese tipo de diabetes es una intensa infiltración de los islotes por células redondas que acaban por anularlos); estas lesiones de degeneración hidrópica recuerdan a lo que se ve en los restos pancreáticos de animales panrectomizados y mantenidos algún tiempo con insulina. Como lesiones menos frecuentes en el páncreas de diabéticos: picnosis de los núcleos de las células  $\beta$ , fibrosis sifilitica y gomas, lipomatosis infiltrativa, atrofia simple de los islotes, discretos signos de inflamación, ligeros indicios de fibrosis, etcétera. En alguna rara ocasión, la autopsia ha evidenciado una obstrucción pancreática extrínseca (neoplasia benigna, inflamación) e intrínseca (cálculos pancreáticos).

Hasta hace relativamente poco tiempo ha sido muy difícil comprender aquello que antes dijimos de que muchos diabéticos en la autopsia no mostraran lesiones orgánicas del páncreas; pero desde que sabemos que extractos hipofisarios y suprarrenales producen auténtica diabetes en animales de experimentación sin lesionar a los islotes, la cosa ha quedado parcialmente explicada: Serían casos de diabetes extrapancreáticas. Bien es verdad que al pensar así derivamos nuestra ignorancia a otro extremo, que también tiene mucho de oscuro; pero es bien cierto que la diabetes es un trastorno funcional, con pobre expresión orgánica (como nos dice la histopatología), y de momento hemos de conformarnos, puesto que el maravilloso microscopio es aún un método muy grosero que no permite objetivar los sutiles trastornos de función de un no menos maravilloso organismo cual es el humano.

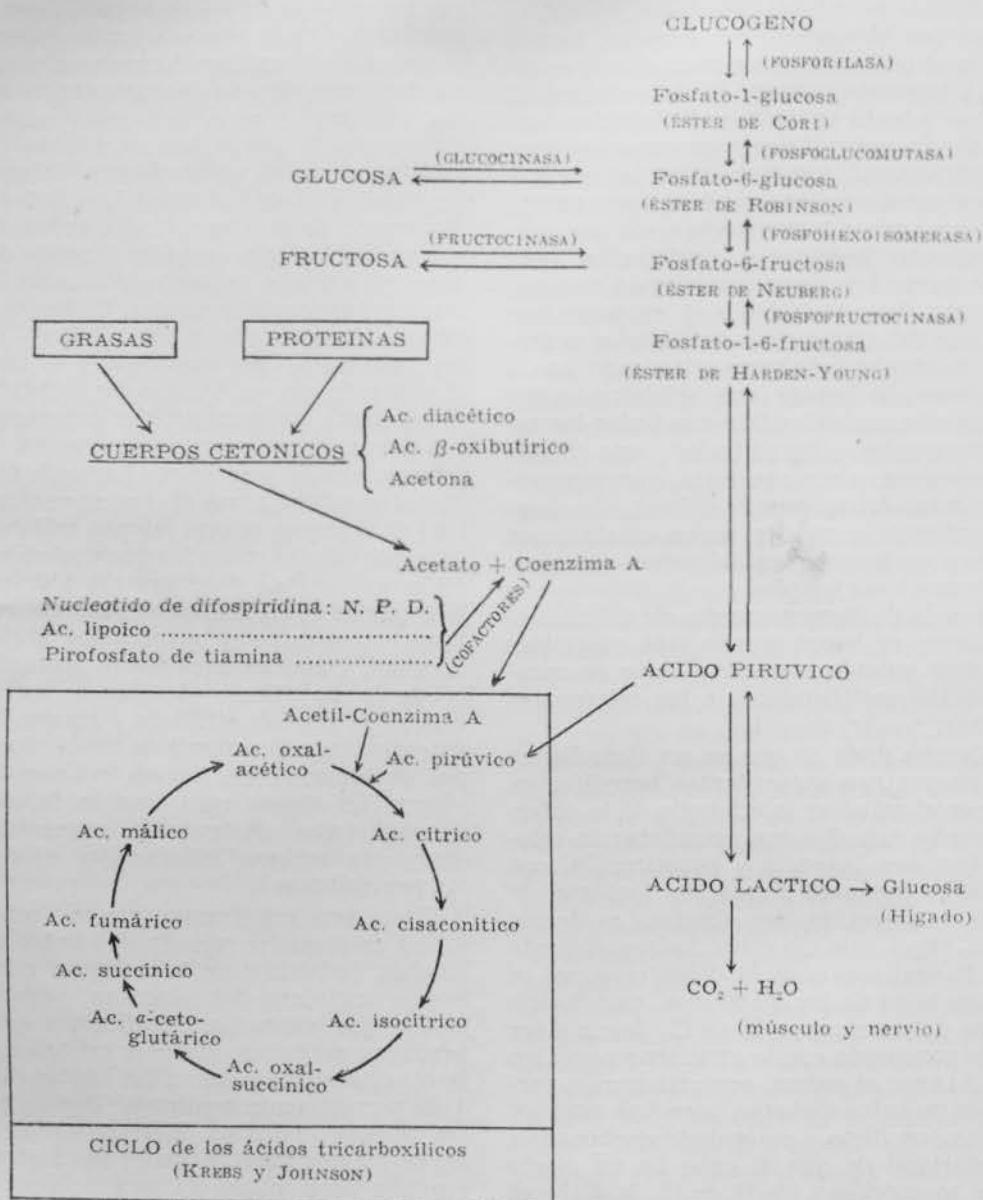
Si la etiología y la anatomía patológica de la diabetes hacen se frene pronto, relativamente, el vuelo del médico estudioso, dado con la relativa rapidez que se tropieza de momento con lo inasequible, no ocurre así con la fisiopatología de esta enfermedad. Aquí, en este terreno, la mente del científico si que ha saciado bastante sus ansias de investigación pro-

funda, y ello, sin duda, por ser un campo menos arduo y en donde la imaginación y el artificio tienen mayor entrada.

Antes del descubrimiento de la insulina, para explicar el trastorno fisiopatológico de la diabetes existían dos tendencias fundamentales: unos pensaban que era una enfermedad de hipoconsumo (MINKOWSKY, ZUNTZ, NAUNYN, MAGNUS-LEVY, FALTA, etc.); es decir, que el organismo utilizaba mal la glucosa, y el argumento fundamental era encontrar, de diversas maneras, un cociente respiratorio (C. R.) bajo; así, al no ser quemado con facilidad el azúcar, éste au-

la delgadez y la gravedad de la diabetes) y los estudios verificados sobre el consumo energético de órganos de diabéticos. Con el advenimiento de la insulina se aclararon en parte las cosas y se comprobó que en la diabetes se producen ambos fenómenos: falta de utilización de la glucosa y sobreproducción de la misma.

Como todo el trastorno gira en torno a la glucosa, al glucógeno y a la glucemia, creemos oportuno hacer un pequeño y esquemático recuerdo. Los H. de C. se absorben en la porción proximal del intestino delgado (VERZAR y WIRZ) y lo hacen como hexosas—d-



mentaria en la sangre, y pasado un cierto nivel, se eliminaría por la orina. Otros, con von NOORDEN a la cabeza, pensaban que la diabetes era enfermedad de hiperconsumo, y así la glucosa se producía en exceso, en parte por destrucción del glucógeno, y en parte por neoglucogénesis a expensas de las proteínas, y al no ser metabolizada, dada su enorme oferta, aumentaría en sangre, se eliminaría por la orina y el sujeto se iría destruyendo de forma progresiva; el argumento fundamental para los de este grupo era la observación clínica (adelgazamiento progresivo de muchos diabéticos y proporcionalidad directa entre

glucosa, d-fructosa y d-galactosa (WIGGERS)—y como pentosas—ribosa y arabinosa—. Según demostraron CORI y CORI, en 1925, para cada azúcar es constante el ritmo de absorción y con independencia de la cantidad que exista en la luz intestinal; la absorción no puede pasar de cierto nivel, y así, si se ha ingerido azúcar en exceso, el tiempo que dura la absorción será mayor, pero el ritmo no aumentará (se ha calculado que el ritmo de absorción no puede exceder, en el hombre, de 0,85 gramos por kilogramo y hora; CORI y CORI, en 1934). Si se hace la experiencia de inyectar sacarosa, se podrá comprobar su eli-

minación renal; por el contrario, se ha demostrado que si se inyecta maltosa, ésta se convierte en los tejidos en glucosa, gracias a una maltasa tisular. Los monosacáridos, una vez absorbidos, pueden eliminarse como tales, o bien transformarse en glucógeno, pero al escindirse éste, lo hace siempre en forma de glucosa. Los carbohidratos se utilizan bajo la forma de glucosa y se sabe que el diabético puede utilizar la fructosa mejor que la glucosa, en ausencia de insulina (MILLER). A excepción del territorio de la vena porta, la sangre de otro vaso cualquiera del organismo no tiene prácticamente otro H. de C. que glucosa. La concentración normal de glucosa en sangre oscila entre 80 y 120 miligramos por 100 c. c., y los diferentes destinos que puede tener esta glucosa son los siguientes: 1) Transformarse en glucógeno, cosa que se verifica en el hígado y en los tejidos periféricos; para ello, al entrar la glucosa en la célula, es fosforilada por la glucocinasa a fosfato de 6-glucosa (éster de Robinson), como fase previa. 2) Metabolizarse de la forma habitual (degradación anaerobia y aerobia); pero, como cita KERMIT, últimamente se han descubierto otros posibles caminos de degradación de la glucosa que desembarazan el organismo de importantes cantidades de la misma. (Por ejemplo: la oxidación directa del fosfato 6-glucosa a 6-fosfogluconato). 3) Integrar la llamada "glucosa de depósito" en el sentido de glucosa que circula más lentamente por el plasma sanguíneo, intersticial y celular. 4) Transformarse en grasa. 5) En una pequeña cantidad, y dentro de la misma sangre, convertirse en ácido láctico, sobre todo a su paso por los pulmones (HSU; MORGULLIS y MUNSELL). 6) Eliminarse por la orina, cuando disminuya el dintel renal para ella, o cuando su nivel en sangre exceda de un cierto límite. Por último, el glucógeno del organismo puede originarse de los H. de C., sobre todo de la glucosa (glucogénesis) y de las grasas y proteínas (neoglucogénesis).

Es tanto lo que hay escrito acerca de la fisiopatología de la diabetes que, ante todo, reconocemos la imposibilidad de haber revisado tan amplio material. Dentro de la bibliografía manejada, cuesta algún trabajo ordenar las ideas, y esto lo hemos resuelto orientando el problema en dos apartados fundamentales, que a continuación consideramos.

### 1. ALTERACIONES BIOQUÍMICAS FUNDAMENTALES

La obtención de diabetes en el animal de experimentación representó un gran avance para el estudio de la diabetes. CLAUDIO BERNARD señaló la producción de glucosuria por picadura del cuarto ventrículo (la famosa "piqûre"); CAMUS, ROUSSY, LEWY y otros obtuvieron lo mismo por picadura de los centros diencéflicos. Con MINKOWSKI se supo que el animal sin páncreas se volvía diabético. La genial experiencia de ALLEN (pancreatectomía parcial y dieta rica en hidrocarbonados) ya fué citada. La diabetes producida por la floridzina ha sido muy utilizada en años anteriores como artificio para el estudio experimental; pero se supo se trataba de una seudodiabetes o diabetes renal, puesto que la floridzina tenía su principal punto de acción en la inhibición de la reabsorción tubular de la glucosa en virtud de bloquear procesos de fosforilización. Desde el descubrimiento de que la "aloxana" produce diabetes por lesión selectiva de las células  $\beta$  del páncreas, es mucho lo que se ha trabajado sobre esta cuestión. Lo mismo ha sucedido con la diabetes obtenida por inyección de

extractos prehipofisarios (HOUESSAY y LUCKE), que recientemente ha culminado con la obtención de diabetes por administración de la ACTH y de corticoides suprarrenales.

Existen experiencias utilizando el aparato de Warburg, perfusión renal, circulación cruzada, extirpación asociada de glándulas de secreción interna, etcétera, imposibles de detallar. Experiencias de este tipo, así como las de obtención de diabetes en el animal, serán nombradas y ampliadas a lo largo de las líneas que restan, cuando necesitemos recurrir a ellas como demostración de lo que exponemos.

Veamos ahora cuáles son las alteraciones fundamentales que en lo bioquímico presenta la diabetes:

1) *Disminución de la utilización de la glucosa.*— Que en la diabetes existe una disminución de la utilización de la glucosa, es cosa que se ha demostrado por diversos caminos: a) Por la curva de glucemia en personas y animales diabéticos, tras sobrecarga hidrocarbonada controlada. b) Porque, tanto en el sujeto como en el animal diabético, el C. R. es bajo (normalmente, de 0,82, y en la diabetes es de 0,7, o a veces más bajo); se argumentó en contra que un C. R. bajo puede indicar se consuma mal el azúcar, o bien que exista una mayor intensidad del metabolismo de las grasas, pero se sabe que estas dos cosas concurren en la diabetes. c) Por experiencias en el aparato de Warburg, y así, estudiando trozos de órganos de diabéticos fallecidos o de animales diabéticos, se ha comprobado que el C. R., que, como dijimos, es bajo, no aumenta por la adición de glucosa, y sí por la de insulina; en la valoración del C. R. hay que tener en cuenta que cada órgano dé una cifra en relación con su actividad metabólica, y, por ejemplo, LUNDSGAARD en gatos normales encontró que el hígado daba un C. R. hasta de 0,5, y en hígados de animales diabéticos un C. R. de 0,3 o incluso más bajo, y es que, en suma, el que un C. R. sea bajo indica que en el órgano en cuestión se producen oxidaciones incompletas. d) El consumo de azúcar por parte del corazón en el animal diabético, medido directamente por EVANS, es muy inferior al del animal normal, aproximadamente la cuarta parte.

Pero no se puede concluir que la combustión de la glucosa sea nula y que en los músculos de los diabéticos se quemen grasas y proteínas para la obtención de energía. Lo que se admite, por estar demostrado, es que en la diabetes la combustión de la glucosa está disminuida, pero no suprimida (JIMÉNEZ DÍAZ, MANN y MAGATH, SOSKIN); esta disminución no sería igual para todos los órganos, y así HIMWICH encontró que el animal diabético tiene un riñón que consume menos el azúcar, mientras que el cerebro lo utiliza normalmente.

Hace años señalaron HIMWICH y BARR que en la diabetes existía un retraso en la degradación oxidativa, mientras que la glucolisis anaerobia era normal. Hoy día se piensa en un retraso en algunos estadios del metabolismo hidrocarbonado: a) Retardo en el paso de glucosa a fosfato de 6-glucosa, por trastorno en la acción de la glucocinasa (CORI). b) Retardo en el ciclo del oxalacético (ciclo de Krebs), probablemente en la unión del oxalacético con el pirúvico, que, con intervención del acetil-coenzima A, producen el ácido cítrico (véase el esquema adjunto). c) Disminución de la permeabilidad celular a la glucosa. d) Segundo CONWAY, el fallo fermentativo estaría en la fosfoglucomutasa.

Desde hace tiempo se sabe que en el sujeto diabético, por contra de lo que ocurre con la glucosa, la utilización de la fructosa es normal y, recientemente,

NABARRO y colaboradores han comunicado su utilidad en el tratamiento de la acidosis del coma diabético, asociada a la insulina.

2) *Disminución del glucógeno hepático.*—Se comprobó que el hígado del animal intoxicado con floridzina tenía un contenido bajo de glucógeno. Por si pudiera dudarse del valor de ello, dado que la diabetes floridzínica no es en todo superponible con la diabetes auténtica, también se demostró que en la diabetes experimental por panrectomía, el contenido de glucógeno estaba disminuido.

Cuando el glucógeno del hígado está casi agotado, como ocurre no sólo en la diabetes, sino también en la inanición, los músculos y la piel contienen aún glucógeno en cantidad prácticamente normal; si a un animal en este estado se le extirpa el hígado, muere rápidamente en hipoglucemia, lo que viene a decirnos que el glucógeno depositado en la periferia no sale a la sangre y que, por tanto, no interviene en la regulación de la glucemia.

A través de la depleción del glucógeno hepático, es como antes muchos autores se explicaban los casos de sensibilidad clínica a la insulina: si la inyección de esta hormona produce la buena utilización de la glucosa, con lógica disminución de la glucemia, incluso por bajo del nivel normal, y no existe reserva hepática de glucógeno, la hiperglucemia compensadora no es posible y se entraría en el shock hipoglémico.

3) *Aumento de la neoglucogénesis.*—En la diabetes existe un aumento de la transformación de grasas y proteínas en H. de C. Esto se ha demostrado de un modo indirecto, con la siguiente experiencia: a un animal diabético se le inyecta insulina, con el fin de consumir el depósito hepático de glucógeno, y si se le mantiene con dieta carente en hidrocarbonos, la hiperglucemia y la glucosuria persisten.

La cuantía de la neoglucogénesis proteica en la diabetes ha sido estudiada midiendo la excreción urinaria de nitrógeno (THANHAUSER). Así, en sujetos con diabetes grave total, que eliminan todos los H. de C. que ingieren, existe, cuando están en esta situación, un paralelismo entre la glucosa y el nitrógeno que eliminan por la orina, igual, aproximadamente, a 3,6, puesto que algo más de la mitad de las proteínas ingeridas, aproximadamente el 58 por 100, se transforman en azúcar, y 1 gramo de nitrógeno urinario se equivale con 6,25 gramos de albúmina destruida (JIMÉNEZ DÍAZ); pero estas diabetes totales, es decir, sujetos que con dieta carente de hidrocarbonados eliminan glucosa por la orina en paralelismo con el nitrógeno, no son muy frecuentes de ver.

Estudios de REILLY, NOLAN y LUSK, en 1898, demostraron que el 58 por 100 de las proteínas que se ingieren pueden convertirse en glucosa. La neoglucogénesis, a partir de las proteínas, no sólo se verifica en el hígado, sino también en todos los tejidos, y así se explica que la hiperglucemia de los diabéticos aumente aún más cuando sobreviene un proceso infeccioso (destrucción tisular y aumento de la neoglucogénesis proteica) (MENKIN, 1943). El ácido pirúvico juega un papel capital en la neoglucogénesis proteica y, al parecer, la insulina es necesaria para la formación del ácido pirúvico, pero no para los pasos que éste sigue posteriormente (DEUEL, 1943).

Son interesantes las experiencias sobre la administración de aminoácidos a perros con diabetes pancreática o floridzínica. Un grupo de ellos produce aumento de la glucosuria, y son los aminoácidos que se han llamado "glucoplásticos": glicocola, alanina,

treonina, serina, ácido aspártico, ornitina, ácido glutámico, prolina, arginina, cistina y metionina. Otro grupo de aminoácidos no aumenta la glucosuria, pero sí la eliminación urinaria de cuerpos cetónicos, y son los llamados "cetoplásticos" o "cetogénicos": fenilalanina, tirosina, leucina, isoleucina y valina.

En cuanto a la neoglucogénesis a expensas de las grasas, se sabe que el 10 por 100 de la grasa del organismo es glicerina, y ésta, teóricamente, pasando por el aldehido glicérico, se transforma en glucosa. Se comprobó que la administración de glicerina a conejos en inanición eleva la glucemia, y que en perros con diabetes floridzínica se elimina aldehido glicérico y metilgioxal. La hiperlipemias de los diabéticos, en su mayor parte, sería expresión del aumento de la neoglucogénesis a partir de las grasas.

Se ha dicho que la neoglucogenia estaría en relación inversa con la cantidad de glucógeno depositado en el hígado y, si bien esto parece ser cierto, el mecanismo íntimo de tal relación no ha sido explicado en la actualidad; se sabe que la insulina aumenta del depósito de glucógeno y disminuye la neoglucogénesis en la diabetes, pero esto es saber aún poco.

4) *Disminución de la síntesis de ácidos grasos a partir de los hidratos de carbono.*—Normalmente el sujeto puede formar grasas a expensas del azúcar por vía de los ácidos láctico, acético y pirúvico; en el diabético, tal formación está disminuida, y esto se corrige por la administración de insulina. Se ha explicado de una forma muy vaga, como consecuencia del aumento de la neoglucogénesis grasa, que impediría la transformación contraria. Hoy día sabemos que no sólo la insulina, sino la simple administración de fructosa al sujeto con diabetes, hacen se aumente la formación de grasas a expensas del azúcar.

5) *Aumento de la producción de cuerpos cetónicos.*—La experiencia clínica dice que en la diabetes descompensada y, sobre todo en el coma diabético, existe eliminación urinaria de ácido diacético, ácido  $\beta$ -oxibutírico y acetona. Numerosas experiencias, que a continuación iremos refiriendo, demuestran la hiperproducción de cuerpos cetónicos.

Según la teoría clásica de MINKOWSKI, la sobreproducción de cuerpos cetónicos en la diabetes—"cuerpos tóxicos anormales resultantes de la oxidación incompleta de los ácidos grasos"—se debería a la falta de suficiente oxidación simultánea de los azúcares, y esto llevó a que ROSENFELD emitiera la famosa frase de que "Las grasas se queman bajo el fuego de los hidratos de carbono". Posteriormente sabemos que los cuerpos cetónicos se producen en el metabolismo normal, y ello desde que EMBDEN lo demostró utilizando la perfusión hepática a principios de este siglo; también demostró, utilizando el referido preparado, que los hígados de animales diabéticos por panrectomía o intoxicados por floridzina, producen más cuerpos cetónicos que los de animales normales.

BLIXENKRONE-MOLLER, en Copenhague, utilizando la perfusión de hígado de gato, comprobó, en 1938, que la formación de cuerpos cetónicos es más marcada cuando la dieta previa es pobre en hidrocarbonados, cuanto más depósito graso existe en el hígado y sobre todo cuando se trata de un hígado pobre en glucógeno. La revisión de todo esto llevó a que LUNDSGAARD concluyera, en 1941, en que no existe una diferencia fundamental, una vía anormal entre el metabolismo hepático de un animal normal y el de uno diabético, sino una diferencia cuantitativa. Este mismo autor señaló como trastornos en el me-

tabolismo de los H. de C., tan diferentes en cuanto a su punto de partida y mecanismo íntimo, cual son los producidos por pancreatectomía y por intoxicación floridzínica, tienen una misma vía final o, al menos, un punto de común, en la hiperproducción de cuerpos cetónicos. CHAIKOFF y SOSKIN vieron, en 1928, que la extirpación del hígado en un animal previamente diabético y, por tanto, con aumento de la cetogénesis, es seguida de una inmediata caída de la concentración de los cuerpos cetónicos en la sangre, y con esto demostraron no sólo que estos cuerpos se producen en el hígado, sino también que la cetonemia del animal diabético no se debe a la incapacidad de los tejidos para oxidar los cuerpos cetónicos, sino a la sobreproducción hepática de los mismos. MIRSKY demostró, en 1936, que la administración de un extracto prehipofisario determinaba aumento de los cuerpos cetónicos en sangre, y que éstos se hiperproducían en el hígado. Muy concluyentes en la demostración del aumento de producción en la diabetes son las experiencias de dosificación de estos cuerpos, en la porta y en la suprahepática, utilizando animales normales y diabéticos. (CRANDALL, IVY y EHNI, en 1940).

Con todo lo referido hasta el momento, no hay ninguna duda que los cuerpos cetónicos, en contra a la teoría clásica de MINKOWSKI, son productos del metabolismo hepático normal, y que en la diabetes existe hiperproducción de los mismos. Sabido esto, no nos queda sino ver cuál es el destino ulterior de dichos cuerpos, tanto para el sujeto normal, como para el sujeto y animal diabéticos. En este sentido es muy ilustrativo referir, resumida, una experiencia practicada por BLIXENKROME-MOLLER, en 1938: a los dos días de provocar diabetes en un gato por medio de pancreatectomía, recogió la orina de veinticuatro horas, y nada más terminar la toma, sacrificó al animal e hizo perfusión del hígado con el fin de dosificar la cantidad de cuerpos cetónicos producidos por el hígado diabético, y como sólo el 5 por 100 de la producción sale a la orina, calculando el valor calórico de los cuerpos cetónicos no eliminados, llegó a la conclusión de que con su oxidación se pueden cubrir del 55 al 75 por 100 de las necesidades energéticas del animal. La utilización, en condiciones normales, de los cuerpos cetónicos por los tejidos periféricos, es cosa que demostraron diversos autores (CHAIKOFF y SOSKIN, CRANDALL IVY y EHNI, STADIE, etcétera). Esto mismo fué demostrado, en el caso de la diabetes, por medio de cortes de tejidos de animales diabéticos introducidos en el aparato de Warburg (STADIE). A este respecto es muy demostrativa otra genial experiencia de BLIXENKRONE-MOLLER, que vamos a referir: practicó perfusión hepática a animales previamente intoxicados con floridzina, comprobando una vez más la hiperproducción de cuerpos cetónicos del hígado diabético; a continuación aprovechó la sangre cargada de estos cuerpos para perfundir el tren posterior, y al estimular entonces los músculos de una extremidad, por medio de una contracción tetánica, comprobó que los cuerpos cetónicos desaparecían con mayor rapidez que cuando la musculatura está en reposo, lo cual indica que los músculos diabéticos utilizan los cuerpos cetónicos. Por si hubiera discusión al tratarse de diabetes floridzínica, la repetición de esta experiencia por otros investigadores, utilizando perros panrectomizados, arrojó idénticos resultados.

En suma: los cuerpos cetónicos son producto normal del metabolismo, y en la diabetes existe una hiperproducción de los mismos; tanto en condiciones

normales como en la diabetes, son utilizados por los tejidos periféricos (músculos fundamentalmente); el aumento en sangre de los cuerpos cetónicos que se observa en la diabetes, no es consecuencia de que no puedan ser utilizados en la periferia, sino que se debe a la hiperproducción hepática de los mismos, con imposibilidad de que sean en su totalidad quemados en los tejidos periféricos, dada su enorme cuantía (STADIE).

En la explicación de esta hiperproducción de cuerpos cetónicos existían dos tendencias fundamentalmente, que fueron muy bien recogidas por GRANDE COVIÁN en 1942. Para unos autores sería simplemente una compensación, y así, los tejidos periféricos de los diabéticos, al no poder quemar bien la glucosa, utilizarían como fuente de energía la oxidación de los cuerpos cetónicos. Para otros, la hiperproducción sería expresión de un aumento de la combustión de las grasas como consecuencia del aumento de la neoglucogénesis.

Actualmente las cosas han cambiado, desde que sabemos que la vía común del metabolismo intermedio de los H. de C., grasas y proteínas, es el ciclo de los ácidos tricarboxílicos o ciclo de Krebs (SOSKIN y LEVINE). Se piensa que los cuerpos cetónicos son vía común intermediaria del metabolismo de las grasas y proteínas y, en esquema, diremos que de ellos se pasa al ácido acético, siendo éste necesario para que la "coenzima A" pase a "acetil-coenzima A", y éste, a su vez, imprescindible para que se verifique la unión del oxalacético con el pirúvico, encrucijada fundamental del ciclo (véase el esquema).

La hiperproducción de cuerpos cetónicos y el retraso en el ciclo de Krebs, serían los motivos que, aunados, originan la hipercetogénesis; ésta, dada la disminución de la utilización periférica de la glucosa en la diabetes, proporcionaría combustible a la periferia y, también en parte, posiblemente podría facilitar la neoglucogénesis, cerrando este círculo vicioso, tan fácil de ver en la fisiopatología de las enfermedades; en este último sentido existen experiencias acerca de que en cortes de hígado, el ácido hidroxibutírico se transforma en glucosa (HARTMANN y SCHROEDER, 1938), y de que en cortes de riñón, el ácido aceto-acético, pasa también a glucosa (WEIL-MALHERBE, 1938).

Sin embargo, por los trastornos fermentativos admitidos hasta el momento como posibles, no queda explicado todo cuanto acontece en la bioquímica de la diabetes; con el tiempo se irán aclarando las cosas, a medida que vayan surgiendo nuevas teorías y descubrimientos.

6) Acidosis compensada. — El aumento de los cuerpos cetónicos en el plasma de los diabéticos hizo pensar que produciría una desviación del pH en el sentido de acidosis; pero se comprobó que, incluso en casos de coma profundo, el pH era de 7,5, o sea completamente normal, y, como es lógico, en seguida se habló de acidosis compensada. Esta compensación también ha sido comprobada, y se verifica de la siguiente manera: en el plasma del diabético existe diacético y  $\beta$ -oxibutírico, pero proporcionalmente, diacetato y  $\beta$ -oxiburato, a expensas de unión con el sodio ( $Na$ ); éste no es desplazado del cloro ( $Cl$ ), sino de bicarbonato, y por eso lo que existe es disminución de la reserva alcalina, sobre todo objetivable, en los estados de coma.

Pero ocurren otros trastornos electrolíticos en la diabetes. De los cuerpos cetónicos, el diacético es el primero que se forma, y éste, por reducción, pasa a  $\beta$ -oxibutírico, pudiendo degradarse ambos hasta ace-

tona; todos estos cuerpos, que tienen dintel renal, al ser eliminados, exigen del organismo eliminación proporcional de álcali, con el fin de que el equilibrio ácido-base persista. Para ello, según se viene admitiendo desde hace unos años, el riñón elimina amoniaco, originado en su parénquima (NASH y BENEDICT; KREBS y HENSELEIT) a expensas de la glutamina, por poseer el fermento glutaminasa (ARCHIBALD), con lo cual se ahorra Na. Por tratarse de una función fermentativa llegaría un momento en que se agotaría (nefrastenia: JIMÉNEZ DÍAZ), y entonces el organismo, para que el pH persista normal, no tendría ya más remedio que echar mano del Na, con lo que se llegaría a la hiponatremia. Esto es muy esquemático, pues la aminogénesis renal tiene un mecanismo más complicado; depende sobre todo del juego acidez-alcalinidad en el interior de las células tubulares (para profundizar en esto, remitimos a la reciente publicación de ORTIZ DE LANDÁZURI en esta misma revista (67, 227, 1957).

Siguiendo en nuestro esquema, diremos que el empobrecimiento en Na del organismo determina disminución de la presión osmótica extracelular, y por un intento de compensación se pierde agua. La hiponatremia y la deshidratación progresivas conducen a la salida del potasio (K) celular y a la hipovolemia, pudiéndose llegar en períodos finales del coma diabético a la oligoplasmemia, hemoconcentración e hipotensión, atributos del "shock", con aumento de la urea en sangre, y si este estado dura algún tiempo, de lo funcional se pasa a lo orgánico, se pone en marcha el mecanismo vascular de Trueta y se llega a las alteraciones de los tubos distales del riñón, características de la llamada "nefrosis de la nefrona distal" o "nefropatía sobreaguda maligna".

Clinicamente todo esto se revela porque el sujeto diabético entra en coma con pérdida de Na y K por orina, deshidratación, hipotensión, oliguria, que acaba en anuria, y aumento de la urea sanguínea. Hoy día se concede justa importancia a los trastornos electrolíticos en la diabetes, y así, en el tratamiento del coma no se olvida el papel decisivo de la reposición de iones.

## II. MECANISMOS QUE DETERMINAN LAS ALTERACIONES BIOQUÍMICAS REFERIDAS

En condiciones normales existen una serie de influencias hormonales que regulan la glucemia (insulina, hipófisis, suprarrenales, etc.). La alteración de cualquiera de estos sistemas glucorreguladores produce el desequilibrio y puede dar origen a la diabetes. Revisaremos todo esto con cierta amplitud:

1) *Insulina*.—El capital papel del páncreas en la diabetes fué un hallazgo casual. MINKOWSKI y VON HEHRING estaban estudiando la absorción de la grasa y se les ocurrió hacer extirpación pancreática y ver qué sucedía; el perro así operado, tenía el laboratorio siempre sucio, y al ser regañado el mozo, se disculpó y dijo que el causante de todo era el perro, que estaba orinando continuamente, que las moscas se paraban en la orina y parecía como si estuviese diabético.

Unos años después, HEDON extirpó el páncreas de una perra preñada y no se produjo diabetes hasta después que alumbró, lo que vino a demostrar que bastaba el páncreas del feto para la regulación de la glucemia en ambos.

Pasaron bastantes años y, concretamente, en 1921, BANTING y BEST, trabajando en el Departamento de

Fisiología de Toronto, descubrieron la insulina, fecha sin duda trascendental en la historia de la diabetes. Según refiere muy bien JIMÉNEZ DÍAZ, BANTING era cirujano ortopédico y apenas se había preocupado de la Clínica médica y menos de la Fisiología; pero al ser trasladado a un hospital de un pueblo de Canadá y tener que explicar unas lecciones sobre diabetes a los médicos asistentes, fué mucho lo que leyó sobre este tema; le extrañó de que a pesar de numerosos intentos no se hubiese podido aislar la hormona pancreática y, al leer casualmente un trabajo sobre estudio anatomo-patológico del páncreas en sujetos que habían padecido obstrucción del colédoco, pensó que verosímilmente la tripsina destruiría la presunta hormona pancreática en los intentos experimentales de obtenerla, y que si se ligase previamente el conducto de Wirsung, se lograría la atrofia de los acinos glandulares con lógica ausencia de fermentos, quedando tan sólo la secreción de las isletas. Cuando pudo marchar a Toronto, se puso al hablar con MCLEOD, director del Instituto de Fisiología, quien después de algunos ruegos consintió en dejarle trabajar, asignándole como ayudante al entonces estudiante de Medicina, llamado BEST. Despues de numerosas incidencias en el trabajo, y de obtener extractos pancreáticos, previa ligadura del conducto de Wirsung, probaron uno de ellos en un perro panrectomizado, viendo con intensa emoción se elevaba el C. de R., bajaba la glucemia, mejoraba el aspecto; pero, posteriormente, moría. Pensaron estaban en el camino, pero que el extracto era tóxico. Fué COLLIP, médico también del Instituto, el que comprobó que el efecto tóxico era, en realidad, efecto hipoglucémico. Posteriormente, y una vez que se logró graduar el extracto, fué probado en la clínica humana con gran éxito. Ya en 1926, ABEL obtuvo la insulina de forma cristalizada; desde entonces hasta la actualidad, numerosos adelantos se han venido sucediendo en este terreno (adición de protamina, cinc, globina, etc.).

La insulina, hormona segregada por las células  $\beta$  de los islotes de Langerhans, según interesantes investigaciones de SANGER (1955), sería una gran molécula proteica, constituida por 17 aminoácidos; por experiencias anteriores se sabe que la insulina carece de metionina, es muy rica en cistina y tirosina, y contiene algunas sustancias minerales. Según el referido investigador, los 17 aminoácidos están dispuestos en dos cadenas y la unión de ambas se verifica por los enlaces sulfurados de la molécula de cistina; las cadenas pueden separarse por hidrólisis, marcando el aminoácido extremo con dinitrofenol; los péptidos y aminoácidos pueden ser identificados a continuación, utilizando cromatografía, electroforesis y absorción sobre carbón. La insulina administrada por boca es destruida por los jugos digestivos casi en su totalidad; de aquí que se utilice en terapéutica la vía parenteral. Por estudios de WILLIAMS efectuados con insulina ligada a isótopos radioactivos, sabemos que se distribuye rápidamente por todo el organismo, alcanzando su máxima concentración en el hígado y en los riñones; penetra en las células, pudiendo quedar fijada a los tejidos o circular ligada a las proteínas del plasma; es rápidamente degradada y su desintegración en el hígado y músculo es debida a la acción de dos factores, uno termoestable y otro termolábil (este último contiene a su vez, entre otros factores, una fracción tisular denominada insulinasa-inhibidor). Existe correlación entre la cantidad de islotes de una masa de páncreas, su contenido insulínico y el estado de las células  $\beta$ .

(BEST, HAM, CAMPBEL, YOUNG, EVANS, etc.). La cantidad de insulina contenida en un páncreas humano normal es aproximadamente de 2 unidades por gramo, mientras que en el diabético está disminuida, por término medio, a 0,4 por gramo (HOUSSAY).

La insulina tiene especial apetencia a combinarse con el cinc, por lo que se supone que su depósito pancreático es un complejo de insulina-cinc, insoluble, y que para la liberación de insulina de las células  $\beta$ , ante todo se ha de producir la ruptura del complejo. Según estudios de MASKE (1955), el cinc es coloreado en rojo por la "ditizona" en forma de gránulos, y quizás éstos correspondan a la unión insulina-cinc dentro de las células  $\beta$ , puesto que el número de gránulos coloreados disminuye con la administración de glucosa, de adrenalina o en la diabetes aloxánica. Es difícil medir la cantidad de insulina que contiene la sangre normalmente. Se ha recurrido a la valoración biológica utilizando ratas o ratones sin hipófisis y sin suprarrenales, para lograr una mayor sensibilidad del preparado. Según GELLHORN, la insulinemia del hombre normal sería de 0,0001 a 0,0002 unidades por c. c. de sangre (1941). Se ha encontrado aumento de insulina durante la asfixia, miedo, furor, frío, calor, anoxia, convulsiones, excitaciones del hipotálamo y en psicóticos excitados.

Por experiencias de injerto pancreático en el cuello de animales se conoce el mecanismo de secreción de insulina. Esta secreción se debe verificar continuamente, puesto que al extirpar el páncreas inmediatamente comienza la elevación de la glucemia (HOUSSAY). La cuantía de la secreción está determinada muy fundamentalmente por el nivel de la glucemia (aumento cuando hiperglucemia, y disminución cuando hipoglucemia). Para GELLHORN y LA BERRE, tanto la hiper como la hipoglucemia, actuando sobre el sistema nervioso central, originarían un impulso que por los vagos llegaría al páncreas. GAYET negó este mecanismo, y junto con GRAFE y HEYTHALER (1927) y FLOGIA y FERNÁNDEZ (1935), pensó en la acción directa periférica del nivel de la glucemia sobre la secreción insulínica, pues cuando se inyecta glucosa por la arteria de un páncreas injertado en el cuello o por la de un páncreas "in situ", se demuestra secreción de insulina y se observa descenso de la glucemia. Lo mismo demostraron ANDERSON y LONG, utilizando el páncreas aislado de rata. Cuando se injerta un páncreas al cuello de un animal diabético, la glucemia vuelve a su nivel normal; una prueba más de que el estímulo para la secreción de insulina se verifica en el mismo páncreas, de acuerdo con el nivel glucémico. Las experiencias referentes a que la excitación de los vagos produce secreción de insulina (DE CORRAL, ZUNZ y LA BARRE) no ha sido posteriormente confirmada (ETCHEVERRY, 1937). El papel del sistema nervioso vegetativo en la secreción de insulina es muy pequeño, y así se comprende que el páncreas injertado en el cuello, que es un preparado denervado, segregue la hormona; de todas formas, aunque sea un papel secundario, es necesario, y así ETCHEVERRY, colaborador de HOUSSAY, vió que el páncreas denervado regula las hiper e hipoglucemias de forma más lenta que normalmente.

La "aloxana" produce necrosis selectiva de las células  $\beta$  del páncreas (SOSKIN y LEVINE, 1940), y la sencillez con que se obtiene la diabetes aloxánica, hace de esto un estupendo método experimental de estudiar la enfermedad; numerosos autores se han ocupado de esta cuestión, y en nuestra Patria destacan los trabajos de JIMÉNEZ DÍAZ, GRANDE COVIÁN, RODRÍGUEZ MIÑÓN y OYA, RODRÍGUEZ CANDELA, et-

cetera. MOOR resumió, en 1955, la acción protectora de diferentes drogas sobre la diabetes aloxánica; esto sucede con la adrenalina inyectada unos minutos antes de la administración de aloxana y con el BAL asociado a la nicotinamida, con repetidas dosis de ACTH y cortisona cuando se asocian una dieta rica en grasas con inyecciones repetidas de insulina; los animales jóvenes son más resistentes que los adultos y el ayuno prolongado facilita y agrava la diabetes aloxánica. OYA y GRANDE COVIÁN demostraron, en 1945, que con pequeñas dosis de aloxana se evita la acción diabetógena de dosis ulteriores, y que los animales que padecieron una diabetes aloxánica, pero que ya estaban curados, no se hacían diabéticos a una nueva administración; este efecto ha sido explicado por JIMÉNEZ DÍAZ y sus colaboradores como un proceso general de inmunización de los epitelios, y el fenómeno lo han denominado "toxialepsia". La diabetes aloxánica también se impide con la inyección previa de glutatión o cisteína, que, como se sabe, contienen grupos sulfhidrílicos ( $-SH$ ). La aloxana está emparentada con el ácido úrico y se ha visto que éste produce diabetes transitoria en conejos con dieta carente de metionina y cisteína. Por otra parte, el ácido dehidroascorbico que, al igual que la aloxana, fija grupos  $-SH$ , produce diabetes en las ratas, evitándose esto con la administración previa de sustancias sulfhidrilodonantes (cisteína, BAL, glutatión), pero hasta ahora no se sabe que el ácido dehidroascorbico desempeñe algún papel en la clínica humana.

HAIST ha estudiado la acción de la insulina sobre ratas normales, y ha visto que la administración de grandes cantidades de aquella produce completa degranulación de las células  $\beta$ , inhibición del crecimiento de los islotes, reduce el contenido insulinico del páncreas y origina una diabetes temporal, que revierte al suspender la insulina; el extracto del lóbulo anterior de la hipófisis, la ACTH o la hormona de crecimiento, no evitan la aparición de los fenómenos producidos. El mismo investigador encontró que la perfusión continua de glucosa en la rata aumenta la cantidad de tejido insular, cosa que no se produce en ausencia de hipófisis.

La inyección de insulina en la diabetes humana y experimental, determina: a) Un aumento en la utilización de la glucosa, y citemos como una de las muchas experiencias que lo demuestran, las verificadas en el aparato de Warburg sobre trozos de tejidos diabéticos procedentes de autopsias o de animales sacrificados, en las que se vió cómo el C. de R. no aumenta con la adición de glucosa y si lo hace cuando, además, se adiciona insulina.

b) Aumento del depósito glucogenético muscular. Experiencias de BEST y DALE, repetidas después por los CORI, demostraron que la inyección de insulina en el animal diabético, o en el sano, produce un aumento del glucógeno muscular y no así del depósito glucogenético del hígado que, por el contrario, generalmente disminuye. Para explicar este último fenómeno debe pensarse que al producir la insulina un aumento en la utilización del azúcar, el organismo echa mano del depósito hepático, y esto, junto con la frenación de la neogluconeogenesis que produce la insulina, pueden ser los motivos de la depleción del glucógeno hepático.

Experiencias de DAMBROSI, discípulo de HOUSSAY, demuestran que el músculo diabético verifica la resíntesis del glucógeno por la acción de la insulina; en un animal panrectomizado, la excitación técnica de un músculo produce escisión del glucógeno en él

contenido, y si a continuación se inyecta glucosa, se comprobará que se resintetiza mal; mas si se inyecta glucosa e insulina, la resíntesis se verifica bien.

c) Disminución de la neoglucogenia. Esta acción fué señalada por LAUFBERGER. Posteriormente se ha visto que durante la acción de la insulina en un animal panrectomizado y previamente descargado del glucógeno hepático, la sangre de las venas suprahepáticas contiene menos azúcar que la de la porta, hecho que se ha interpretado como disminución de la neoglucogénesis.

d) Disminución de la producción de cuerpos céticos y aumento de la síntesis de ácidos grasos a partir de los H. de C., según experiencias referidas líneas atrás, y que por eso no repetimos.

e) Disminuyen los fosfatos y el potasio del plasma (SACKS, 1945).

Para explicar en lo íntimo la acción de la insulina en la diabetes, existen fundamentalmente tres teorías que, incluso con sentido unicista, pueden anularse:

a) Actuaría simplemente aumentando la permeabilidad de la membrana celular a la glucosa, con lo cual hay que partir de que estaría disminuida en la diabetes.

b) Evitaría ese posible fallo fermentativo existente en el paso de glucosa a fosfato de 6-glucosa o éster de Robinson (glucocinasa). Para CONWAY suprimiría el retraso existente a nivel del paso del éster de Robinson a fosfato de 1-glucosa o éster de Cori (fosfoglucomutasa), cosa puesta en duda por otros.

c) Suprimiendo ese posible bloqueo que ya señalamos a nivel del ciclo de Krebs.

La insulina puede considerarse como el centro fundamental del mecanismo de la diabetes, pero del mismo modo que en condiciones normales se ve influenciada por otras acciones hormonales, en la patología, y según el caso, lo primitivo puede ser una acción extrapancreática; esto se comprenderá en las líneas sucesivas.

2) *Suprarrenales*.—La hipoglucemia de la enfermedad de Addison y la diabetes del síndrome de Cushing, indican cómo las suprarrenales pueden intervenir en el determinismo de una diabetes. En favor de tal posibilidad tenemos actualmente la experiencia de diabetes producidas terapéuticamente por la cortisona y la ACTH.

En un principio se dió importancia a la acción de la adrenalina, producto liberado en la médula suprarrenal. Se vió que la inyección de adrenalina producía la famosa "hipoglucemia adrenalinica", con glucosuria (BLUM) y disminución del glucógeno muscular (CORI). Poco después, HOUSSAY demostró en experiencias de circulación cruzada que la inyección de insulina en el perro dador supone hipoglucemia en el receptor, interpretando este último fenómeno como que a la llegada de la insulina al receptor, se libera adrenalina por estímulo suprarrenal, puesto que si se extirpan las suprarrenales o se seccionan los esplácnicos, la hipoglucemia no aparece.

Desde entonces se pensó que muchos de los efectos tóxicos atribuidos a la insulina se debían en realidad a la adrenalina liberada en el organismo, en un intento de contrarrestar su acción hipoglucémica. Se vió que una gran dosis de insulina produce en el animal una serie de fenómenos inmediatos, tales como cierta hipersensibilidad, elevación de la presión arterial, taquicardia, tranquilidad (efecto adrenalinico) y posteriormente hipoglucemia, contracciones musculares, convulsiones y muerte (efecto insulínico). HOUSSAY demostró que si la inyección de insuli-

na se pone a un animal sin suprarrenales o con los esplácnicos seccionados, no se presentan los fenómenos adrenalinicos y la dosis mortal es menor. Esto mismo se ha podido demostrar últimamente utilizando animales dibenaminizados.

El punto de acción de la adrenalina es periférico, produciendo glucogenolisis muscular hasta la fase de ácido láctico y exprimiendo, por así decirlo, el contenido hepático de azúcar (expresión de esto sería la hiperglucemias), para que la periferia disponga del material necesario; la mayor parte del ácido láctico sale del músculo con dirección al hígado (de ahí la hiperlactacidemia adrenalinica y también insulínica), con el fin de reponer el glucógeno hepático previamente robado.

La acción íntima de la adrenalina ha sido explicada por activación de la fosforilasa; otros piensan estimularía al lóbulo anterior de la hipófisis con liberación de ACTH, que secundariamente estimularía a la suprarrenal. No hay duda de que el papel de la adrenalina en el determinismo de la diabetes, aparte de ser muy dudoso, ha sido relegado al olvido ante los nuevos descubrimientos hormonales. En clínica sólo suele recordarse tal posibilidad ante un caso de diabetes asociado a feocromocitoma, cosa bastante excepcional. De todas formas, la adrenalina juega un importante papel en la regulación de la glucemia: representa nada menos que una defensa ante la hipoglucemia, defensa urgente y rápida que se pone en marcha ante hipoglucemias rápidas y muy intensas, entreteniendo al organismo y manteniéndole con vida, mientras aparecen otros mecanismos hormonales de compensación más lentos. CANNON, McIVER y BLISS (1923), y HOUSSAY, LEWIS y MOLINELLI (1924) vieron que en el animal suprarreñalectomizado la hipoglucemia producida con insulina en gran dosis se recuperaba con más lentitud. En contraste con la adrenalina, la noradrenalina no tiene ningún efecto sobre la glucemia.

Con el paso de los años se ha llegado a ver cómo en el metabolismo de los H. de C. y en la diabetes tienen más importancia las hormonas de la corteza suprarrenal que el producto medular adrenalina. Como antecedente a esto, ya señaló ZUELZER que si a la par que se practicaba la panrectomía en un animal, se extirpaban las suprarrenales, la diabetes no aparecía o, de hacerlo, era muy leve. Posteriormente, LONG y LUKENS (1936) demostraron la mejoría de la diabetes de perros panrectomizados cuando en un segundo tiempo se practicaba suprarreñalectomía. Recientemente se ha comprobado la mejoría de diabetes humanas muy descompensadas después de extirpación subtotal de las suprarrenales. En sentido contrario se conocen actualmente diabetes inducidas terapéuticamente por la cortisona o la ACTH, y la experiencia de que diabetes tratadas con estas hormonas empeoran y exigen mayores dosis de insulina momentáneamente. MARAÑÓN y PORGES fueron los primeros en señalar, como consecuencia de su experiencia clínica, el papel de la corteza suprarrenal en el metabolismo de los H. de C. Esta observación fué desechada a la vista de las experiencias de suprarreñalectomía total en animales, con interpretación incorrecta, ya que los trastornos electrolíticos y el rápido estado de colapso enmascaraban los fenómenos (TAVERNA TORM). Posteriormente ya se comprobaron las crisis hipoglucémicas en el animal suprarreñalectomizado (BRITTON, SILVETTE, LEVI y SIMPSON, entre otros). También se vió que en la insuficiencia suprarrenal de la clínica, la tolerancia a la glucosa mostraba una curva aplanaada.

Todo esto ha llevado a la maravillosa concepción patogénica de que a más de diabetes por déficit de insulina o, si se quiere con más amplitud, por alteración pancreática (diabetes pancreática), existen otras producidas por hiperfunción primaria suprarrenal (diabetes corticosuprarrenal). Esto explicaría muchas de las diabetes que en la autopsia no presentan lesión pancreática. En la clínica, la objetivación del origen suprarrenal es muy difícil; para unos autores una prueba sería la elevación de la cifra de 17-hidroxicorticoesteroides; para la mayoría, al existir tal elevación en todos los casos de diabetes intensa, es imposible saber si el aumento es primitivo o secundario. En realidad, la alteración funcional del páncreas (insulina, glucagón, insulinas, anticuerpos anti-insulina), origina el estímulo hipofisario con fin compensador, y éste, por medio de la secreción de la ACTH, el estímulo suprarrenal, por lo cual se comprende que en la diabetes exista un aumento de los 17-hidroxi por determinación urinaria; a más de esto, dada la maravillosa correlación de funciones con que cuenta el organismo, y que tantas veces se vuelve contra el mismo, originando la patología, el fallo pancreático puede ser origen de estímulo directo a las suprarrenales, de forma que la prueba de frenación hipofisaria por nuestra terapéutica con estrógenos (THADDEA, ISRAEL, BIRO y otros), poco nos soluciona para calificar una diabetes como de origen suprarrenal por la cifra de los 17-hidroxi.

En una publicación, relativamente reciente, señala MOHNKE (1957) que en conejos con diabetes aloxánica, la administración de cortisona aumenta la hiperglucemia y la glucosuria, y cuando se suspende, la glucemia desciende, incluso a su nivel normal, y desaparece la glucosuria. En la experiencia clínica de este mismo autor, la diabetes tratada con cortisona empeora momentáneamente, pero produce mejoría al suspender la medicación, y LATOTZKY tiene un caso en que se produjo la remisión clínica y metabólica y en el que ya no hubo necesidad de utilizar insulina.

Para MOHNKE la diabetes de origen suprarrenal tendría tres posibles fases:

A) Hiperfunción suprarrenal, pero con buena respuesta insulínica por parte del páncreas, de forma que no se produce diabetes.

B) Agotamiento pancreático, con aparición de diabetes.

C) Fase residual de agotamiento suprarrenal, siendo posible entonces tres evoluciones: a) El páncreas no puede volver a responder, ya que quedó agotado en el esfuerzo anterior, persistiendo entonces la diabetes (de esta forma pueden explicarse esos casos paradójicos de diabetes asociada a enfermedad de Addison). b) El páncreas puede responder y cura la diabetes. c) El páncreas responde desmedidamente, y lo que se produce es un hiperinsulinismo.

Dentro de las hormonas corticales son los glucocorticoides (productos elaborados probablemente en la zona fascicular) los que tienen acción directa sobre el metabolismo de los H. de C. y, por ello, posibilidad de intervenir en el determinismo de la diabetes: corticosterona (compuesto B de Kendall), dehidrocorticosterona (compuesto A) y los derivados de esta última, la 17-hidroxicorticosterona (compuesto F) y la 17-hidroxi-11-dehidrocorticosterona, conocida vulgarmente como cortisona (compuesto E); incluso más recientemente, los derivados de la cortisona, como son la dehidrocortisona, la prednisona y la prednisolona.

Según la vieja tesis de VERZAR, hoy día muy par-

cialmente admitida, los glucocorticoides actuarían favoreciendo la absorción intestinal y la reabsorción tubular de los principios inmediatos y electrólitos, por medio de procesos de fosforilización; toda esta teoría está edificada sobre sus experiencias con ácido monoyodoacético, que, como es sabido, inhibe las fosforilizaciones, y actualmente han perdido la mayor parte de su valor. Hoy día se admite como acciones más importantes de los glucocorticoides, la disminución de la utilización de glucosa por los tejidos y el aumento de la neoglucogenia; SPRAGUE y colaboradores, mediante determinaciones del nitrógeno urinario, han demostrado la elevación de la glucogénesis proteica. Ambas acciones explicarían el aumento del depósito glucogenético del hígado por inyección de extractos corticales o administración de glucocorticoides, y su disminución en el perro sin suprarrenales. Se ha visto que los animales suprarrealectomizados no pueden resintetizar glucosa a partir de la alanina y de los ácidos láctico y pirúvico, cosa que sí hacen al administrarle cortisona. Para unos autores, los glucocorticoides actuarían en el metabolismo de los H. de C., inhibiendo la permeabilidad de la membrana celular a la glucosa; para otros, interviniendo sobre el fermento glucoquinasa, y, como es lógico, para CONWAY, sobre la fosfoglucomutasa. Para JIMÉNEZ DÍAZ, los glucocorticoides actuarían también sobre la aminogénesis renal, de forma que el agotamiento suprarrenal desempeñaría un gran papel en la producción de la nefrastenia.

CONN, THORN y ROBINSON, entre otros, estudiaron muy bien la acción de los glucocorticoides sobre el metabolismo intermedio de los principios inmediatos. A más de la disminución de la utilización de glucosa por los tejidos, el aumento de la neoglucogenia proteica y el aumento del glucógeno hepático, la inyección de glucocorticoides produce: hiperglucemia, hiperlipemia, hiperuricuria, disminución de los linfocitos y desaparición de los eosinófilos circulantes; también linfolisis tisular.

Parece ser, hasta el momento, que los mineralocorticoides sólo intervienen en la diabetes cuando se producen las alteraciones electrolíticas anteriormente referidas.

3) Hipófisis.—La observación clínica venía señalando la existencia de diabetes en la acromegalia y en algunos casos de gigantismo hipofisario, así como la hipoglucemia en los cuadros de panhipopituitarismo, y es mérito de HOUSSAY y su escuela el haberse profundizado en el papel que la hipófisis puede tener en la diabetes.

HOUSSAY y colaboradores, y poco después LUCKENS con los suyos, demostraron un hecho fundamental: la inyección de extractos del lóbulo anterior de la hipófisis produce hiperglucemia y da lugar a un cuadro de diabetes; señalaron un factor inmediato (hiperglucemia y glucosuria a partir de la inyección), y un factor tardío (la inyección persistente del extracto al animal llega a producir un estado equivalente a la diabetes experimental). Pero la genial experiencia de HOUSSAY consistió en descubrir que si a un animal se le extirpa previamente la hipófisis, al quitarle el páncreas no se diabetiza o se produce diabetes leve, y que si a un animal sin hipófisis y sin páncreas se le inyecta extracto del lóbulo anterior de la hipófisis, se hace diabético. Desde entonces, el animal sin hipófisis y sin páncreas es llamado "animal Houssay". Con esto se demostró la existencia de una *hormona diabetógena anterohipofisaria*, que LUCKENS denominó "hormona contrainsular". Ya por entonces se descartó que esta hormona fuese la tireotropa,

pues la inyección de ésta en el animal Houssay no produce diabetes.

Poco después, LONG y LUCKENS demostraron que si se les quita las suprarrenales a un animal, la inyección de extractos hipofisarios no produce diabetes. Lo más interesante fué la demostración de que si a un animal Houssay se le extirpan las suprarrenales, la inyección de los extractos del lóbulo posterior no producen diabetes. Todas estas experiencias hicieron pensar ya hace años que la intervención de la hipófisis en la diabetes sería a través de las suprarrenales con liberación de sus hormonas.

YOUNG, que siguió trabajando sobre el problema, insistió, en 1937, sobre la acción directa de la hipófisis en la diabetes. Para él la hormona diabetógena y la de crecimiento, sería una misma, y señala que los niños de madres prediabéticas generalmente tienen un peso grande al nacer, que los niños diabéticos suelen ser altos y que la respuesta diabetógena de los extractos prehipofisarios se verifica en los animales jóvenes cuando han pasado la pubertad, es decir, cuando el crecimiento está ya casi verificado. Estas observaciones le hicieron concluir que si la producción de hormona del crecimiento se continúa verificando más allá del período durante el cual es posible una respuesta normal (crecimiento), podría producir diabetes. LUCKENS vió cómo si se administra ergotamina (parálisis del simpático) o se anestesia al animal con barbitúricos (acción dominante diencefálica), el efecto biabético del extracto del lóbulo anterior de la hipófisis no se produce. De aquí que se pensara que la hormona contrainsular o diabetógena actuaría sobre el centro diencefálico del azúcar, y éste, a través de un impulso simpático, liberaría adrenalina en la médula suprarrenal. Actualmente apenas se piensa en esto y, por el contrario, se viene admitiendo la acción directa de la prehipófisis, sin ninguna escala en la suprarrenal, por medio de la liberación de glucagón (secreción de las células *a* del páncreas).

Sea por uno u otro mecanismo, hoy día existen pruebas del papel patogénico de la prehipófisis en la diabetes humana. HARVEY y KLERK publicaron, en 1955, once casos de diabetes, que mejoraron al iniciarse un cuadro de panhipopituitarismo, y pudieron comprobar por autopsia, en nueve de ellos, la existencia de infartos hipofisarios. ASCIONE y LAURUA comunicaron, en 1956, la mejoría de algunos casos de diabetes (uno en un acromegálico) por bloqueo de la hipófisis mediante la inyección diaria de 50 a 100 miligramos de DOCA. ARRIETA, en nuestra Patria, tiene recogidos en una publicación la mayoría de los casos de diabetes que mejoraron por hipofisección (1956).

Según experiencias de PHILLIPS y ROBB (1934), posteriormente confirmadas, en el animal hipofisectomizado la absorción intestinal de los hidrocarbónados es lenta y se recupera con la administración de extractos hipofisarios o de tiroxina.

Ya hace tiempo se sabe que el animal sin hipófisis o sin lóbulo anterior es muy sensible a la insulina, y que el tratamiento con extractos hipofisarios no sólo suprime la sensibilidad, sino que produce resistencia a la acción hipoglucémica de la insulina (HOUSSAY y MAGENTA, 1925; HOUSSAY y BIASOTTI, 1930). La inyección de un extracto posthipofisario en dosis elevada produce hiperglucemia momentánea por acción sobre el hígado, y esto es más intenso cuando se sensibiliza al animal con adrenalina (BORCHARD, 1908; HUSSAY y DI BENEDETTO, 1933).

Con el advenimiento de la ACTH hemos podido conocer de forma más científica la acción de la ante-

rohipófisis sobre el metabolismo de los principios inmediatos. Los efectos de la ACTH son similares a los de los glucocorticoides: disminución de la utilización tisular de glucosa, hiperglucemia, aumento del depósito hepático de glucógeno, incremento de la neoglucogénesis proteica, hiperlipemia, aumento de la eliminación de ácido úrico por la orina, lisis del tejido linfoide fijo, disminución momentánea de los linfocitos circulantes y desaparición más duradera de los eosinófilos circulantes (CONN, 1951; THORN y ROBINSON, 1953). El que la acción de la ACTH y glucocorticoides sean similares, hace pensar que la hipófisis actuaría a través de la descarga hormonal suprarrenal (según CONN, concretamente el compuesto F).

Si generalmente en fisiopatología cuesta trabajo separar un organismo o sistema de otro, esto ocurre al máximo para el diencefalo; de aquí que se suela hablar globalmente de sistema "hipófiso-diencefálico". La posible intervención del diencefalo en la diabetes es muy incierta y, como ya dijimos, sólo se piensa en ella ante casos de diabetes insípida asociados. El mecanismo por el que se llegaría a la diabetes es muy oscuro, y hace años se habló seria por la secreción de adrenalina, desde que C. BERNARD demostró la glucosuria consecutiva a la punción del cuarto ventrículo.

4) *Tiroides*.—La clínica aboga de que el tiroides pueda intervenir en la producción de algunas diabetes. Como ya dijimos, en el hipertiroidismo existe glucosuria discreta, pero a veces hay auténtica diabetes; esta diabetes mejora por tiroidectomía o por tratamiento antitiroidio, pero rara vez desaparece; suele exigir grandes cantidades de insulina y, una vez alcanzada la dosis necesaria, presenta gran labilidad; afortunadamente, con la medicación antitiroidio, la dosis necesaria es menor, desapareciendo el peligro de una fácil hipoglucemia. Por el contrario, en el mixedema hay un aumento de la tolerancia a la glucosa, una curva de glucemia más baja y una mayor asimilación de los H. de C.

Se comprobó que la administración de extractos tiroideos produce disminución del glucógeno hepático, hiperglucemia; pero rara vez hay glucosuria. Esto último debe ser por elevación del dintel renal a la glucosa, pues, como demostró GROTE, en los hipertiroides sin glucosuria basta una dosis muy pequeña de floridzina para que aparezca glucosa en la orina. MARAÑÓN cita que, según algunos autores, la diabetes del hipertiroidio se debería al aumento de la absorción del azúcar, y así está demostrado que los extractos tiroideos aceleran la velocidad de absorción de la glucosa, pero sobre todo de la galactosa (HOUSSAY).

En animales sin tiroides y en sujetos con mixedema la sensibilidad a la insulina está aumentada, y, por el contrario, en el hipertiroidismo clínico y experimental existe resistencia a la misma. Por trabajos en animales con hipertiroidismo experimental, se ha comprobado disminución marcada de glucógeno hepático, poco después del cardíaco y, finalmente, del muscular, y cuando el animal está en este período tan avanzado, hay hipoglucemia e hipersensibilidad a la insulina.

Se ha visto que la administración prolongada de hormona tiroidea y de extractos de tiroides no lesionan el páncreas del animal, aunque las dosis sean elevadas. Pero en el perro con páncreas, previamente disminuido en su resistencia (tratamiento previo con extractos prehipofisarios; resección amplia), se presentan los síntomas de la diabetes (diabetes ti-

roidea) con alteraciones de las células  $\beta$ ; si la administración ha sido por poco tiempo, las alteraciones de las células insulares desaparecen; pero si fué prolongada, se hacen irreversibles y el perro queda con diabetes permanente (diabetes metatiroidea) (HOUSSAY, 1944).

Observó BRITTON que los efectos que se obtienen al administrar extractos tiroideos no se producen en el animal sin suprarrenales; en aquella época hizo esto pensar que la hormona tiroidea intervendría por intermedio de la liberación de adrenalina por la médula suprarrenal; actualmente, si acaso, por la liberación de glucocorticoides.

La tiroidectomía no modifica la intensidad de la diabetes pancreática en el perro (WOLFSON, 1927; BARONOF, 1928; YRIART, 1930) ni en el gato (LUKENS y DOHAN); pero suele prevenir la diabetes de ratas por pancreatectomía subtotal (HOUSSAY y FOGLIA, 1945). La diabetes no produce hipertiroidismo, pues según las estadísticas, el hipertiroidismo no es más frecuente en los diabéticos que en los normales, y, por el contrario, la diabetes es más frecuente en los hipertiroides (JOHN), y sobre todo en los sujetos con bocio adenomatoso hipertiroides. Hay algunos casos de diabetes sin hipertiroidismo que mejoraron, pero no curaron después de la tiroidectomía total (mayor tolerancia de la dieta hidrocarbonada y menor necesidad de insulina), terapéutica paliativa de la diabetes, que, dicho sea de paso, es en todo desaconsejable, a no ser se trate de asociación de diabetes e hipertiroidismo, en cuyo caso la extirpación amplia del tiroides suprime una enfermedad, hace la diabetes más asequible y cómoda al tratamiento insulínico y mejora el pronóstico del enfermo. También existen algunos casos, en la literatura, de sujetos diabéticos que mejoraron al hacerse casualmente mixedematosos, incluso que curaron, y sólo mostraban una curva diabética a la sobrecarga de H. de C.

De todas formas, el posible papel del tiroides en la producción de diabetes es muy relativo. Nosotros no tenemos experiencia de estos casos de asociación de diabetes e hipertiroidismo, pues son excepcionales; pero nos da la impresión, después de leer la literatura pertinente, que son hiperfunciones prehipofisarias; la hiperfunción determina hipertiroidismo (hipersecreción de hormona tireotropa: hipertiroidismo hipofisario) y, a la par, diabetes (posiblemente a través de las suprarrenales: hipertiroidismo suprarrenal; tal vez también acción directa de la prehipófisis sobre el páncreas con hipersecreción de glucagón).

5) *Glándulas sexuales.*—La diabetes surgida después de menopausia en la mujer ha sido hecho esgrimido en pro de una probable intervención de las gonadas en la aparición de diabetes.

Se ha estudiado la cuestión desde el punto de vista experimental, y FOGLIA, RODRÍGUEZ y SCHUSTER observaron que la castración en las ratas aumenta la incidencia de diabetes. Según HOUSSAY, las ratas con pancreatectomía subtotal (el 95 por 100 de tejido) se vuelven diabéticas con mayor proporción si son machos que si son hembras. Se sabe que la administración prolongada de estrógenos previene la aparición de diabetes, así como que en la clínica, la diabetes postmenopáusica se hace más dócil a la insulina cuando se asocia a dicha terapéutica; esto se ha interpretado a través de la acción inhibidora que los estrógenos ejercen sobre la prehipófisis, y entonces, el papel de las gonadas en la diabetes quedaría trasladado al de la hipófisis. En ratas con pancreatecto-

mía amplia, la administración prolongada de estrógenos previene la aparición de diabetes, tanto sean machos o hembras, previamente castrados o no; en las mismas circunstancias los andrógenos aceleran y agravan la diabetes (LEWIS, FOGLIA y RODRÍGUEZ).

6) *Sistema nervioso vegetativo.*—Como en líneas anteriores hemos ido refiriendo, hubo una época en que la liberación de adrenalina como resultante de un impulso vegetativo fué muy valorada con respecto al origen de la diabetes. Hoy por hoy las cosas han cambiado, y la adrenalina, en el sentido referido, ha quedado en el olvido ante el manejo en lo experimental de esas hormonas y, a la vez, medicamentos tan maravillosos como son la ACTH y cortisona. En esta vida imprevista todo tiene su época; los nuevos descubrimientos acaparan siempre, y con bastante justicia, el primer plano, si bien esto no quiere decir se deban olvidar una serie de hechos clásicos y evidentes. No hay duda que el sistema nervioso vegetativo, tan importante en su misión de auxiliar funciones, de "simpatizar" órganos o sistemas, interviene en la regulación de la glucemia, y que la diabetes, al fin y al cabo, es enfermedad de disregulación, con una base más o menos orgánica, según los casos. Lo que sucede es que el esquema del sistema nervioso vegetativo ha quedado anticuado, y no es que deba ser revisado, que ya lo está, sino que es de esperar surjan en su torno nuevos descubrimientos que cambien por completo el actual resstringido concepto y arrojen luz sobre su intervención de la diabetes.

Actualmente, en patología, pocas veces se piensa en la participación de lo adrenal en el determinismo de una diabetes; todo queda circunscrito para esos excepcionales casos de diabetes con feocromocitoma que referimos al hablar de la etiología. Por el contrario, en terreno fisiológico —fundamento de la patología— se conoce perfectamente la existencia de dos sistemas antagonistas, que regulan la glucemia: la vía simpático-adrenalino-hepática y la vía vago-insular (HOUSSAY). Los efectos de estas vías fueron estudiados años atrás. Excitando, previo corte, el cabo periférico del nervio esplácnico mayor, se obtuvo la famosa "hiperglucemia adrenalínica", con disminución del glucógeno hepático; el estímulo sigue dos vías, una directa al hígado, y otra a la médula suprarrenal, con liberación de adrenalina, y, en uno u otro caso, la común acción de la adrenalina produce la despolimerización del glucógeno, con liberación de glucosa y lógica hiperglucemia; si se denerva el hígado, se suprime la acción directa y quedaría la de la adrenalina médulosuprarrenal; si se denervan o extirpan las suprarrenales, quedaría la acción hepática directa. La acción de la vía vago-insulínica se puede estudiar estimulando el cabo periférico de ambos vagos (cosa complicada y de múltiples efectos, dada la intrincada anatomía de estos nervios) o, aún mejor, cortando los esplácnicos, denervando las suprarrenales o practicando la extirpación de ambas suprarrenales (administrando corticoides suprarrenales para evitar lógicas objeciones), con lo que predomina este sistema antagonista y se produce hipoglucemia.

A partir de un estímulo central se ha explicado la hiperglucemia que aparece por una emoción, por anestesia, por excitación o secciones a nivel del hipotálamo, por sección a nivel de los tubérculos cuadrigéminos anteriores y a nivel de la protuberancia en el conejo (DONHOFER y MCLEOD), por picadura en el cuarto ventrículo (C. BERNARD) y por excitación del bulbo y médula espinal (HOUSSAY). Sin embargo,

la inervación vegetativa no es indispensable para la regulación de la glucemia, como ya quedó señalado (más lenta recuperación de la glucemia, cuando se practican hiper o hipoglucemias experimentales en el animal con injerto pancreático al cuello; el páncreas está denervado en dicho preparado).

7) *Hígado.*—Existe la experiencia clínica de que en la insuficiencia hepática hay discreta glucosuria, así como la diabetes dentro del cuadro de la hemocromatosis; esto, junto con aquella presunta "diabetes hepática" de los franceses (GILBERT y CARNOT), haría pensar la posible intervención del hígado en la diabetes. Sin embargo, en la insuficiencia hepática hay glucosuria, pero no diabetes, y en la hemocromatosis, al lado de la cirrosis hepática, se ha encontrado en la autopsia fibrosis pancreática con anulación de los islotes. Por tanto, actualmente, no hay ninguna razón para admitir una presunta diabetes hepática.

Pero fisiológicamente considerado, el hígado es fundamentalmente para la regulación de la glucemia: en el interior de los hepatocitos se forma glucógeno durante la hiperglucemia, y el mismo es desdoblado a glucosa durante la hipoglucemia; transforma la galactosa, levulosa y manosa, así como los ácidos láctico y pirúvico, en glucógeno, con posterior escisión de éste en glucosa; deja salir glucosa a la sangre, según lo exija el nivel glucémico. Además, el hígado desempeña un papel capital en la neoglucogénesis. La extirpación del hígado produce hipoglucemia mortal (MANN y MAGATH), y en el animal hepatectomizado no puede provocarse diabetes.

Se puede concluir que "sin hígado no hay diabetes, pero tampoco hay vida". En la diabetes, el hígado no interviene en su producción, pero una vez desarrollada la enfermedad, desempeña un papel fundamental; bástenos recordar que en él se hiperproducen los cuerpos cetónicos, se verifica la neoglucogénesis, y de su depósito glucogénico depende, en gran parte, el que la diabetes sea o no muy lábil a la terapéutica con insulina.

8) *Riñón.*—En clínica, la relación diabetes-nefropatía resulta sumamente interesante. Algunos diabéticos presentan albuminuria sin hipertensión y sin insuficiencia renal, y otros no presentan ningún fenómeno renal, salvo cuando se descompensan y entran en coma urémico; a veces, en los diabéticos que en vida sólo mostraban albuminuria, se encuentran, por autopsia y estudio histopatológico consecutivo, las llamadas "células de Hartmann-Erlich" (células con granulaciones glucogenéticas, por lo que se habló de "nefrosis glucogénica"). Como cuadro clínico cumbre, tenemos el denominado "síndrome de Kimmelstiel-Wilson", en el que se observa nefrosis intensa con o sin hipertensión, y por estudio histopatológico, el depósito intercapilar, bajo forma focal o difusa, de una sustancia leñosa que no es la amiloide ni la hialina, y que por ser dirigible por las pectinas, quizás se trate de una sustancia próxima a las pectinas y precedente de las túnicas propias de las asas glomerulares (JIMÉNEZ DÍAZ). Todo esto hizo y podría hacer pensar en un origen renal de la diabetes. Se sabe, desde hace ya años, que la lesión renal, de por sí, no origina auténtica diabetes, y que, por el contrario, la diabetes, a través de la lesión vascular, puede acabar lesionando el riñón.

El riñón juega un relevante papel en ciertos momentos de la diabetes, y con esto queremos referirnos a su función amoniopoyética tan fundamental, como ya vimos al tratar de los trastornos electrolíticos.

Desde luego, está demostrado que los cuerpos cetónicos son utilizados por el riñón, tanto en condiciones normales como en la diabetes (SNAPPER y GRUNBAUN, entre otros). Existen algunas experiencias indicando que los cuerpos cetónicos se producen en el riñón, así como que esto estaría aumentado en la diabetes, aunque no en cuantía comparable al hígado. Posiblemente también el riñón intervendría en la hiperneoglucogénesis diabética (WEIL-MALHERBE vió que en cortes de riñón el ácido aceto-acético pasa a glucosa). No es momento de entrar en detalles, y para profundizar en estos aspectos remitimos al lector al estupendo capítulo titulado "El riñón como órgano activo del metabolismo", publicado por JIMÉNEZ DÍAZ en su libro de "Enfermedades del riñón".

Lo que más destaca en el sentido que nos interesa de riñón y diabetes es la eliminación de glucosa por la orina. Se sabe que normalmente la glucosa ultrafiltra por el glomerulo, de tal forma que la concentración de glucosa es igual en el plasma que en el filtrado glomerular. Posteriormente, la glucosa es reabsorbida en su camino por el tubo contorneado proximal (RICHARDS y WALKER); esta reabsorción prácticamente es total, puesto que, aunque normalmente existen 2 miligramos de glucosa por 100 en la orina (VAN SLYKE), esta pequeña cantidad no reduce el licor de Fehling. La capacidad que tienen los tubos renales de reabsorber la glucosa (T. M. de glucosa) viene a ser de 344 miligramos por minuto, aproximadamente (HOUSSAY). Cuando, por la causa que sea, ultrafiltra más glucosa de la que puede ser reabsorbida, se produce glucosuria; también puede producirse por disminución de la capacidad de reabsorción de los tubos renales, y tal es el caso del "síndrome de Fanconi" (glucosuria y diabetes de aminoácidos) que se ha achacado a falta de los fermentos necesarios para la reabsorción. Se ha señalado que, en muchas diabetes, incluso está aumentada la capacidad de reabsorción tubular para la glucosa. La reabsorción de los tubos está bajo la acción de múltiples influencias hormonales, en cuya exposición no es momento de entrar.

Viene admitiéndose que existe un cierto nivel glucémico, a partir del cual el aumento paralelo de la glucosa ultrafiltrada determina la insuficiencia funcional de reabsorción tubular, dada la cuantía del aporte, y se produce la glucosuria. Son varias las cifras dadas, pero por término medio oscilan entre 1,5 a 1,9 gramos por litro de sangre; éste sería el "umbral de subida", puesto que al ir bajando la hiperglucemia se produce glucosuria por debajo de ese umbral: de aquí que se haya hablado de un "umbral de bajada" que es inferior al de subida. En algunas diabetes se ha encontrado elevación del umbral de subida por encima de valores normales, y esto es, sin duda, expresión de un aumento de la capacidad reabsortiva tubular, por otra parte demostrada; lo que haría falta es saber si son casos de evidente origen suprarrenal.

El ácido monoyodoacético, al paralizar los procesos de fosforilización, impide la absorción intestinal de los azúcares y la reabsorción tubular de glucosa (CORI y CORI). Esto mismo ha sido señalado para la floridzina, con idéntica explicación. Sin embargo, la floridzina —glucósido de la corteza de la raíz del manzano que por hidrólisis da glucosa y florentina— tiene acciones más complicadas, que no quedan aclaradas por el simple bloqueo de las fosforilizaciones. La "diabetes floridzínica" produce disminución de la absorción intestinal de los hidrocarbonados, dismi-

nución de la absorción tubular de glucosa y, por ende, glucosuria; pero, además, glucemia por debajo de valores normales y, lo que es mucho más interesante, aumento del catabolismo de proteínas y grasas; de aquí que se encuentren azoturia y cetonuria.

En clínica se ha reservado el nombre de "diabetes renal", "inocens" o "seudodiabetes", para aquellos casos en que con glucemia normal existe glucosuria. Se explican por disminución de la absorción tubular para la glucosa, y éste sería el caso de la glucosuria con normoglucemia que se ve a veces durante el embarazo; se ha visto, incluso, que en mujeres grávidas sin glucosuria basta una dosis mínima de floridzina para que ésta aparezca, como indicándonos una vez más la importancia que tiene el juego hormonal en las funciones de reabsorción tubulares.

De todo esto debemos sacar como consecuencia práctica que la valoración clínica de una glucosuria debe ser siempre meditada, y que para evitar los frecuentes y falsos diagnósticos de diabetes, lo mejor es recurrir siempre a la glucemia con o sin sobrecarga.

9) *Glucagón.*—A poco de ser descubierta la insulina se vió que su inyección intravenosa determinaba hiperglucemia breve, seguida de la acción hipoglucémica característica; se habló entonces de "hiperglucemia insulínica inicial" o de "efecto glucogenolítico paradójico", y se separó de la acción adrenalinica (hiperglucemia, elevación de la presión arterial, taquicardia, etc.), puesto que el efecto se presentaba en el animal sin suprarrenales o con sección de los esplácnicos. Cuando ABEL y colaboradores obtuvieron la insulina cristalizada, se vió que la inyección de ésta carecía de ese primer efecto hiperglucemiantre; de aquí que se pensara que el fenómeno era debido a una sustancia contaminante contenida en las primeras insulinas. Posteriormente, MURLIN y colaboradores fueron los primeros en decir que muy posiblemente este contaminante era una sustancia fisiológica producida en el páncreas, y propusieron darle el nombre de "glucagón", que significa "movilizador de azúcar".

Pero el glucagón no despertó interés hasta que SCOTT, en 1934, publicó un método práctico para obtener insulina cristalizada que, a pesar de llevar en sí el factor hiperglucemiantre, fué adoptado por la mayoría de los fabricantes.

Actualmente sabemos que el glucagón es la hormona producida por las células  $\alpha$  del páncreas (BÜRGER, 1937). Se ha encontrado glucagón en algunas insulinas comerciales, en el líquido de perfusión del páncreas, en extractos de páncreas normales y en extractos de páncreas sin células  $\beta$  por acción de la aloxana; también se ha podido extraer de la mucosa gástrica, que contiene células  $\alpha$  argentafínes similares a las pancreáticas. Algunos compuestos, como el "ácido cobaltoso" y el "dietilditiocarbamato" que, al parecer, lesionan selectivamente las células  $\alpha$ , reducen a la tercera parte de lo normal el contenido del glucagón del páncreas. También se ha encontrado glucagón o productos de su degradación en la orina normal, en la orina de diabéticos, en la de animales con diabetes aloxánica y en la de enfermos con "oneirofrenia" (forma onírica de la esquizofrenia).

SOPP, trabajando en el laboratorio de Burger, logró extraer glucagón sin nada de insulina, y más recientemente, STAUB y colaboradores lo han obtenido cristalizado. Hoy día se sabe que el glucagón es una proteína con un peso molecular aproximado de 6.000 a 8.000, que contiene todos los aminoácidos de la insulina con la siguiente diferencia: no tiene cistina,

prolina ni isoleucina, y, en cambio, contiene metionina y triptófano, aminoácidos que no están en la insulina.

BURGER, MURLIN, COLLENS y otros, han demostrado que la acción hiperglucémica del glucagón se debe a que éste produce glucogenolisis hepática; concretamente, BURGER y colaboradores observaron que la hiperglucemia consecutiva a la inyección de glucagón es menor cuando éste se pone en la circulación general que cuando se inyecta directamente en la vena porta, y que no se obtiene hiperglucemia cuando previamente a la inyección en la circulación general se liga el pedículo hepático. INGLE y colaboradores, utilizando ratas evisceradas, han observado que la inyección de glucagón no tiene efecto hiperglucemiantre, hecho que podría ir en favor de que su punto de acción es el hígado. En cuanto a la intimidad de cómo se produciría la glucogenolisis hepática, SUTHERLAND y colaboradores han demostrado, utilizando cortes de hígado, fundamentalmente en el aparato de Warburg, que el glucagón actúa estimulando el sistema fosforilasa, o sea favoreciendo el paso de glucógeno a fosfato de 1-glucosa (éster de Cori). KIBLER y MYERS, practicando cateterismo venoso, y WEISBERG y KAPLAN, utilizando el cloruro de cobalto en ratas, han confirmado que la principal acción del glucagón es la despolimerización del glucógeno hepático. Ahora bien, eso quizás no sea todo, y así se sabe que el glucagón produce también aumento de los cuerpos cetónicos, cosa que se ha demostrado haciendo determinación sanguínea y urinaria de los mismos después de inyectada la hormona, y también utilizando cortes de hígado; se han dado algunas explicaciones que no convencen, y, por otra parte, la posibilidad de que el glucagón estimule la neogluconeogenesis, ni ha sido demostrada. Se sabe que el glucagón no eleva la presión arterial, no tiene efecto ostensible sobre la lactacidemia, y produce acción hiperglucemiantre en animal con sistema nervioso vegetativo simpático bloqueado; todos estos hechos descartan que se trate de acción adrenalinica, y va en favor de la tesis de BURGER de que el glucagón es una auténtica hormona.

Todo parece indicar que fisiológicamente existe un juego hormonal insulina  $\rightleftharpoons$  glucagón, quizás lo más fundamental para la regulación de la glucemia. El principal estímulo para la secreción de glucagón es la hipoglucemia, y también interviene, al parecer, el lóbulo anterior de la hipófisis. FOA resume muy bien los hechos que van en favor del estímulo prehipofisario en la secreción de glucagón. Entresacando lo más interesante, diremos: el páncreas de los niños en época de crecimiento es enormemente rico en células  $\alpha$ ; después de la hipofisección en animales normales, la sustancia hiperglucémica encontrada en la orina desaparece; la hormona de crecimiento radioactiva se encuentra en alta concentración en el páncreas; en ratas tratadas con hormona de crecimiento se encuentra una sustancia hiperglucemiantre en las venas pancreáticas y no en la femoral. Experiencias de MALANDRA y colaboradores, utilizando ratas con diabetes aloxánica, y otras de MAVER y colaboradores, sobre ratones con obesidad-hiperglucemia, confirman la tesis de que la hormona de crecimiento estimularía la secreción de glucagón. En contra de las experiencias de ELRICK, el glucagón puro, sin contener insulina, no estimula el crecimiento de los animales jóvenes. GOLDNER y VOLK, inyectando hormona de crecimiento purificada a ratas hipofisectionadas, y utilizando como tinción de las preparaciones el método de Gomori, y el de la plata

de Davenport, encontraron un aumento del cociente alfa/beta. No hay duda del intenso poder anti-insulina que verifica el glucagón desde que TYBERGHEIN logró mantener la glucemia normal en el animal entero y tratado intensamente con insulina, a base de hacer perfusión continua de glucagón. Según experiencias de ANDERSON, estudiando la curva de glucemia después de la inyección de glucagón, con previa inyección de insulina (3 unidades de insulina pura seis minutos antes y en vena), la hipoglucemia estimula la secreción de glucagón y, a su vez, la hiperglucemia de éste es la que determina la de la insulina.

Se ha dado significación clínica al glucagón desde que FERNER sostuvo tal tesis. Este autor, estudiando páncreas diabéticos, encontró histológicamente no ya disminución del número de células  $\beta$ , sino aumento del de las células  $\alpha$ , y en esto fundó su argumento; estas experiencias han sido confirmadas por GOMORI y HESS. Asimismo va en su favor el caso comunicado por BOULIN y colaboradores de diabetes por tumor pancreático de células  $\alpha$ , que citamos anteriormente.

Las grandes exigencias de insulina en la diabetes aloxánica en comparación con la diabetes por pancreatectomía, se explica bien recurriendo al glucagón (en la aloxánica quedan indemnes las células  $\alpha$  que lo segregan, y las necesidades en la insulina, en la diabetes aloxánica, disminuyen si se extirpa el páncreas). Esto ha sido aplicado a la clínica, y así se piensa que el que una diabetes exija mucha insulina, quiere decir que existe aumento de secreción de glucagón. La labilidad de una diabetes dependería del contenido glucogénico del hígado y de la producción de glucagón (según PINCUS, serían diabetes con lesión de las células  $\alpha$ ).

En vista de que el exceso endógeno de glucagón (por predominio de las células  $\alpha$  sobre las  $\beta$ ; a través de sobreestímulos hormonales, sobre todo hipofisario) podría ser lo principal en la etiopatogenia de muchas diabetes, y conocida la acción del cobalto sobre las células  $\alpha$ , se han asociado la insulina y el cobalto en la terapéutica clínica, pero los resultados sobre la mejoría a la larga son dispares.

El que en el síndrome KIMMELSTIEL-WILSON rara vez se presenten la acidosis y el coma diabético, es el motivo de que DAN y colaboradores piensen serían casos con poca secreción de glucagón y buena secreción endógena de insulina que evita la cetosis.

**10. Insulinasa.**—En 1956, MIRSKI y colaboradores señalaron la existencia de un fermento destructor de la insulina (insulinasa) en el hígado, en los músculos y, en menor cuantía, en otros tejidos; a su vez la insulinasa sería inactiva por un factor o factores (insulinasa-inhibidor). Se ha dado a esto significación clínica, de tal forma, que algunas diabetes podrían estar originadas por aumento de insulinasa o, lo que viene a ser igual, por disminución del factor insulinasa-inhibidor. En favor de toda esta tesis va el que por biopsias hepáticas se haya encontrado mayor insulinasa-actividad en sujetos diabéticos que en normales. Sin embargo, es todavía mucho lo que queda por averiguar en este terreno, no habiendo aún certeza sobre la acción que ejercen la hipófisis y las suprarrenales —como glándulas incretoras más importantes— sobre el juego insulinina-inhibición de la insulinasa.

Donde este mecanismo adquiere más significación patogénica es en esas diabetes que aparecen después de los cuarenta y cinco-cincuenta años; si así se piensa, es retrospectivamente desde que se viene admis-

tiendo con cierta unanimidad la tesis de que las sulfamidas antidiabéticas actuarían inhibiendo la insulinasa (RODRÍGUEZ MIÑÓN y JIMENA, 1956; MIRSKI, 1956; BEST, 1956). Así, tales sulfas, con bastante probabilidad, no actúan liberando insulina endógena ni frenando la secreción de glucagón, desde el momento que en animales sin páncreas siguen produciendo disminución de la glucemia. No hay ninguna prueba de que frenen a las glándulas endocrinas diabéticas (prehipófisis, suprarrenales, etc.), y actualmente todo parece indicar que su mecanismo de acción es sobre el sistema de la insulinasa.

**11. Anticuerpos-anti-insulina.**—Desde hace muy pocos años se viene admitiendo la existencia de anticuerpos anti-insulina en el suero de los diabéticos. Al parecer, los anticuerpos aparecen en los diabéticos cuando empiezan a ser tratados con insulina y muestran las variaciones generales que los demás anticuerpos. Las reacciones alérgicas momentáneas que presentan algunos diabéticos al comienzo del tratamiento insulínico, podrían ser explicadas por este mecanismo, e igual se ha pensado para la insulin-resistencia temporal inicial.

STEIGERWALD y SPIELMAN describieron un método para la determinación de estos anticuerpos en el suero humano, y en 1955 comunicaron haberlos encontrado en tres casos. Es un campo muy sugestivo y lleno de horizontes.

(Mi sincero agradecimiento al capitán FERNANDO MARTÍNEZ DE PINNA, por su inteligencia y valiosa ayuda en la elaboración de este trabajo.)

#### BIBLIOGRAFIA

- ARRIETA, F.—Diabetes, 4, 8, 1956.
- ASCIONE y LAURIA.—Folia Endocrinol., 9, 487, 1956.
- BANTING, F. y BEST, C. H.—J. Lab. Clin. Med., 7, 251, 1922; 7, 464, 1922.
- BANTING, F., BEST, C. H. y MCLEOD, J.—Amer. J. Physiol., 59, 479, 1922.
- BERNARD, C.—“Leçon de physiologie expérimentale”. París, 1855.
- BERNARD, C.—“Leçon sur la physiologie et pathologie du système nerveux”. París, 1858.
- BEST, C. H.—Canad. Med. Ass. J., 74, 957, 1956.
- BLIXENCRONE-MOLLER.—Zeits. J. Physiol. Chem. 252, 117, 1938; 252, 137, 1938.
- CABARROU, A. y CAINO, H. V.—Rev. Clin. Esp., 65, 265, 1957.
- CAINO, H. V. y CABARROU, A.—Rev. Clin. Esp., 65, 343, 1957.
- CAINO, H. V., CABARROU, A., BIANCHI, N. O. y PINTADO, O. A.—Rev. Clin. Esp., 66, 30, 1957.
- CONN, J. W. y colaboradores.—J. Lab. y Clin. Med., 38, 799, 1951.
- CRANDALL, L. A., IVI, H. B. y EHNI, G. J.—Amer. J. Physiol., 131, 10, 1940.
- CHAIKOFF, I. L. y SOSKIN, S.—Amer. J. Physiol., 87, 58, 1928.
- DEUEL, H. J., HALLMAN, L. F. y MURRAY, S.—Jour. Biol. Chem., 119, 257, 1937.
- EDITORIAL.—Rev. Clin. Esp., 4, 137, 1941.
- EDITORIAL.—Rev. Clin. Esp., 23, 241, 1946.
- EMDEN, G., SOLOMON, H. y SCHMIDT, F.—Beitr. z. chem. Physiol. u Path., 8, 129, 1906.
- EMDEN, G. y MARX, A.—Beitr. z. chem. Physiol. u Path., 11, 318, 1908.
- EMDEN, G. y ENGEL, H.—Beitr. z. chem. Physiol. u Path., 11, 323, 1908.
- EMDEN, G. y LATTES, L.—Beitr. z. chem. Physiol. u Path., 11, 327, 1908.
- EMDEN, G. y WIRTH, J.—Beitr. Bioch. Zeits., 27, 1, 1910.
- EMDEN, G. y OPPENHEIMER, M.—Bioch. Zeits., 45, 186, 1912; 55, 335, 1913.
- FOA, P. P.—Advanc. in Int. Med., 6, 29, 1954.
- GELLHORN y colaboradores.—Endocrinology, 29, 849, 1941.
- GRANDE COVIÁN, F.—Rev. Clin. Esp., 5, 299, 1942.
- GRANDE COVIÁN, F. y OYA, J.—Rev. Clin. Esp., 17, 9, 1945.
- HARTMANN, W. y SCHROEDER, E.—Bioch. Zeits., 296, 35, 1938.
- HARVEY y KLERK.—Amer. J. Med., 19, 327, 1955.
- HIMWICH.—Amer. J. Physiol., 114, 273, 1936.
- HOUSSAY, B. A. y BIASSOTTI.—Rev. Soc. Arg. Biol., 6, 251, 1930.
- HOUSSAY, B. A. y colaboradores.—“Fisiología Humana”, 2<sup>a</sup> edición, “El Ateneo”, Buenos Aires, 1951.
- HSU, F. Y.—Jour. Physiol., 84, 173, 1935.
- JIMÉNEZ DÍAZ, C.—“Lecciones de Patología Médica” (sobre enfermedades de la Nutrición). Tomo III. Editorial Científico Médica. Madrid-Barcelona, 1939.
- JIMÉNEZ DÍAZ, C., MORALES PLENUZUELO, M., LÓPEZ GARCÍA, E. y PICATOSTE, R.—Rev. Clin. Esp., 17, 160, 1945.

- JIMÉNEZ DÍAZ, C., OYA, J. C. y GRANDE COVIÁN, F.—Rev. Clín. Esp., 21, 328, 1946.
- JIMÉNEZ DÍAZ, C.—Rev. Clin. Esp., 2, 69, 1941.
- JIMÉNEZ DÍAZ, C., OYA, J. C. y RODRÍGUEZ MINÓN, J. L.—Rev. Clín. Esp., 61, 79, 1956; 52, 280, 1955.
- JIMÉNEZ DÍAZ, C.—"Lecciones de Patología Médica". Tomo VII 2.<sup>a</sup> edición. Editorial Científico-Médica. Madrid-Barcelona, 1952.
- KERMIT, L. P.—The Med. Clin. of North Am., mayo, 1955.
- LONG, C. N. y LUCKENS, F.—J. Exp. Med., 63, 465, 1936.
- LUNDGAARD, E.—Nordisk Medicin, 10, 1952.
- MARAÑÓN, G.—Press. Med., 101, 1.665, 1925.
- MARAÑÓN, G.—Manual de Diagnóstico Etiológico. 4.<sup>a</sup> edición. Espasa-Calpe, S. A. Madrid, 1950.
- MENKIN, S.—Am. J. Physiol., 138, 396, 1943.
- MINKOWSKI, O.—Arch. J. exp. Path. u Pharm., 21, 41, 1886; 31, 85, 1893.
- MIRSKY, I. A.—Am. J. Physiol., 115, 424, 1936; 116, 322, 1936. Metab., 5, 136, 1956.
- MIRSKY, I. A., PERISUTI, G. y DIENGOTT, D.—Metab., 5, 156, 1956.
- MOHNKE, G.—Folia Clin. Intern., 7, 6, 1957.
- MORGULLIS y MUNSELL.—Biochem. Ztschr., 278, 85, 1935.
- ORTIZ NÚÑEZ, A. Orientaciones Terapéuticas Actuales. Madrid, 1955.
- ORTIZ DE LANDAZURI, E.—Rev. Clin. Esp., 67, 361, 1967; 63, 87, 1956.
- OYA, J. C. y GRANDE COVIÁN, F.—Rev. Clin. Esp., 17, 160, 1945.
- OYA, J. C. y RODRÍGUEZ MINÓN, J. L.—Rev. Esp. Apar. Dig. Nutr., 10, 3, 1951.
- PEDRO PONS, A.—Patología y Clínica Médicas. Tomo V. Salvat, Editores, S. A. 1.<sup>a</sup> edición. 1952.
- REILLY, NOLAN y LUSK.—Am. Physiol., 1, 395, 1898.
- ROBISON y colaboradores.—Ann. Int. Med., 39, 498, 1953.
- RODRÍGUEZ MINÓN, J. L.—Rev. Clin. Esp., 60, 71, 1956.
- RODRÍGUEZ MINÓN, J. L. y JIMENA, L.—Rev. Clin. Esp., 62, 81, 1956.
- RODRÍGUEZ MINÓN, J. L. y OYA, J. C.—Rev. Clin. Esp., 66, 303, 1957.
- ROMERO, E. y SOLOHAGA, A.—Rev. Clin. Esp., 65, 315, 1957.
- SÁNCHEZ AGESTA, A. y NÚÑEZ DEL CARRIL, J.—Rev. Clin. Esp., 61, 11, 1956.
- ESPINAR, M., SÁNCHEZ AGESTA, A., NÚÑEZ DEL CARRIL, J. y ORTIZ DE LANDAZURI, E.—Rev. Clin. Esp., 67, 227, 1957.
- SELYE, H.—Endocrinología. Salvat, Editores, S. A. 1.<sup>a</sup> edición. 1952.
- SOSKIN, S. y colaboradores.—Am. J. Physiol., 114, 648, 1936; 124, 558, 1938.
- SOSKIN, S. y LEVINE, R.—Am. J. Physiol., 129, 3, 1940. Arch. Intern. Med., 68, 674, 1941.
- SOSKIN, S.—Physiol. Rev., 21, 140, 1941.
- SPRAGUE y colaboradores.—Arch. Int. Med., 85, 194, 1950.
- STADIE, W. C.—Ann. Intern. Med., 15, 783, 1941.
- THIANHAUSER, S. J.—Endocrinology, 26, 2, 1940.
- THORN, G. W. y colaboradores.—New England J. Med., 248, 232, 284, 323, 369, 418, 588 y 632; 1956.
- VANDEN BEER, J. B. y FISHER, G. R.—The Med. Clin. of North Amer., noviembre, 1955.
- VÁZQUEZ CORREA, A. y ORTIZ DE LANDAZURI, E.—Rev. Clin. Esp., 66, 9, 1957.
- VERZAR y WIRZ.—Biochem. Ztschr., 292, 174, 1937.
- WIGGERS, C. J.—Fisiología Normal y Patológica. Editorial Espasa-Calpe, S. A. Madrid, 1949.
- WEIL-MALHERBE, H.—Bioch. Jour., 32, 2.276, 1938.

## ORIGINALS

### SOBRE LA ACTITUD DEL CLINICO ANTE EL NODULO SOLITARIO PULMONAR NO DIAGNOSTICABLE

J. ALIX Y ALIX.

Director del Centro Colapsoterápico (P. N. A.).

El cáncer pulmonar que nosotros conocemos en la clínica tiene sus comienzos en una época mucho más lejana de lo que a primera vista podría suponerse.

Los casos que, generalmente, llegan a nuestra observación son ya fácilmente comprobables y su diagnóstico no ofrece dudas de ninguna especie. Pero existe, como decimos, una etapa anterior, que suele ser incluso de bastantes años de duración, en que el cáncer ya se encuentra no sólo en potencia, sino en desarrollo actual, en cualquier lugar del pulmón. Resulta imposible, en realidad, poder localizar el momento y lugar en que comienza su desarrollo. Pero lo indiscutible del proceso queda demostrado por una serie de hechos clínicos, algunos de los cuales vamos a referir sumariamente.

Entre los enfermos cancerosos es frecuente que exista la llamada "Osteoartropatía de Bamberger-Marie". No es éste el momento de hacer un estudio detallado de este síndrome; pero es indiscutible que se encuentra con frecuencia en los antecedentes de un enfermo portador de un cáncer pulmonar desarrollado. Al verificar cuidadosamente la anamnesis se puede comprobar

que, durante muchos años anteriores al desarrollo del proceso actual, el sujeto ha venido sufriendo un cuadro clínico que, en muchísimas ocasiones, ha sido tratado como artritis reumatoide. Los tratamientos realizados con motivo de esta presunta artritis resultaron generalmente infructuosos. Un caso muy interesante a este respecto fué referido hace algunos años en *Schweizerische Medizinische Wochenschrift*. El enfermo en cuestión sufría desde hacía muchos años un cuadro de "artritis reumatoide" resistente a toda terapéutica, hasta que se pudo comprobar la existencia de una imagen de apariencia tumoral, del tamaño de una avellana, en el lóbulo inferior del pulmón izquierdo. La resección de este lóbulo determinó la desaparición del cuadro reumatoide dentro de las primeras veinticuatro horas subsiguientes. Pasados algunos meses apareció nuevamente el cuadro de dolores osteoarticulares y, poco después, se pudo comprobar el tumor en el lóbulo pulmonar restante del mismo lado, desapareciendo las manifestaciones artropáticas inmediatamente después de la nueva resección.

Esta observación tiene, entre otras cosas, el interés de demostrar la prolongada etapa preclínica del cáncer pulmonar, ya que creemos que era absolutamente indiscutible la relación de causa a efecto entre el cáncer y las manifestaciones mencionadas. Otras veces, sin comprobar ningún síntoma de orden general, se puede asistir al crecimiento progresivo de una pequeña sombra radiológica que, pasados varios años, será diagnosticada como cáncer pulmonar. En este pun-