

# REVISTA CLÍNICA ESPAÑOLA

Depósito Legal M. 56 - 1958.

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

TOMO LXXV

15 DE OCTUBRE DE 1959

NUMERO 1

## REVISIONES DE CONJUNTO

### PROBLEMAS ACTUALES DE LA DIABETES

Dr. HALLAS MÖLLER.

Conferencia pronunciada en el Aula Magna del Instituto de Investigaciones Clínicas y Médicas de Madrid, el jueves día 30 de abril de 1959.

Antes de comenzar quisiera dar las gracias al profesor JIMÉNEZ DÍAZ y al doctor RODRÍGUEZ-MIÑÓN por la amable invitación que me han hecho al concederme la oportunidad de dar esta conferencia. Acepté con el mayor agrado, pero resultó complicado elegir el tema. La mayoría de ustedes saben que he trabajado en el campo de la preparación de la insulina durante más de veinte años. Todos mis esfuerzos se concentraron especialmente en la búsqueda de modificaciones insulínicas que nos permitieran aplicar la terapia de sustitución más apropiada para el tratamiento de la diabetes. Tuve bastantes contratiempos, pero el trabajo también me dio motivos para quedar muy satisfecho. He elegido como tema para la conferencia de hoy los problemas de la diabetes, e intentaré ocuparme de los más importantes, así como de las posibilidades que tenemos para resolverlos.

Todos coincidimos en que la denominación "diabetes" se utiliza para numerosas enfermedades que sólo tienen de común una defectuosa regulación de la glucemia. Esto se refleja claramente en los resultados de la terapia diabética, pero independientemente de esto, pretende toda terapia diabética lograr los siguientes objetivos:

1. Vencer los síntomas de la diabetes.
2. Establecer un estado normal de nutrición.
3. Conservar la función, aunque deficitaria, del páncreas.
- 4) Impedir las complicaciones.

El primer objetivo es fácil de conseguir. La dieta adecuada y la terapia insulínica suprimen los síntomas, pero su ausencia no indica la normalización de la glucemia o de otras funciones metabólicas; es decir, el estado de una diabetes asintomática cuyo tratamiento se encuentre en manos inexpertas, implica grandes riesgos.

En lo que se refiere a la terapéutica es importan-

tísimo evitar la obesidad. Una alimentación excesiva es siempre perjudicial al diabético.

Por lo que respecta a la función del páncreas, se ha demostrado que esta glándula es disfuncional en la mayoría de los diabéticos. La producción de insulina puede haber desaparecido por completo, pero lo más frecuente es que se haya reducido en más o menos intensidad. Puede suceder que siendo normal la producción de insulina esté aumentado su consumo, siendo esto un obstáculo para el almacenamiento de insulina de reserva en los islotes de Langerhans. La clínica ha demostrado que con una terapéutica correcta se puede mantener la función del páncreas de manera que se haga posible eliminar el estado lábil que supone una dependencia completa de insulina exógena.

El cuarto objetivo del tratamiento consiste en la profilaxis de las complicaciones diabéticas. Los poco informados preguntarán inmediatamente: "¿No se pueden evitar las complicaciones con una insulino-terapia correcta, cuidando al mismo tiempo la dieta, el ejercicio físico, condiciones psíquicas, enfermedades intercurrentes, etc.?" La contestación es la siguiente: el control riguroso de la dieta sirve para evitar el coma y el riesgo de las infecciones graves, pero evitar las enfermedades vasculares no es tan sencillo. Podría pensarse que la alteración vascular es un fenómeno que ocurre paralelamente y se desarrolla en completa independencia de la diabetes, pero la opinión más generalizada es la de que un control correcto de la enfermedad retrasa la complicación vascular. Esto es, sin embargo, bastante problemático, dada la dificultad con que tropezamos para establecer la calidad del control diabético.

Actualmente, aunque es evidente que una buena terapéutica es indispensable para evitar las complicaciones, tenemos que confesar la insuficiencia de nuestros conocimientos en lo que se refiere a los factores que condicionan la complicación vascular.

Entre el material clínico que inicialmente utilizamos para el enjuiciamiento de los preparados de insulina "lenta", se presentaban retinopatías con una frecuencia del 20 por 100. Como puede verse en la figura 1, se acostumbra a relacionar las retinopatías con la duración de la diabetes; pero un análisis más

detenido realizado por el doctor SCHLICHTKNUL muestra que esta complicación está supeditada también a una glucemia alta en contraste con una glucosuria pequeña. Este fenómeno únicamente puede explicarse suponiendo que la retinopatía depende de un dintel renal alto, o más bien de una capacidad insuficiente para eliminar azúcar. Si la glucemia está por debajo del dintel renal, la cantidad de azúcar eli-

medad se presentan retinopatías en el grupo T-alto, con una frecuencia dos veces mayor que la observada en el grupo T-bajo. La dependencia es de poca importancia en el grupo de diabéticos de menos de diez años de enfermedad; pero en este grupo es importante señalar que los 63 diabéticos en los que se ha observado una capacidad reducida para eliminar azúcar, deben considerarse como propensos al desarrollo de retinopatías. La figura 3 muestra el crecimiento de la frecuencia de retinopatía en los 120 casos con T-alto que han tenido diabetes durante más de diez años.

JERSILD examinó este fenómeno por un camino algo distinto y a base de un material más extenso de pacientes. Su método consistía en registrar la frecuencia de complicaciones en relación con la eliminación

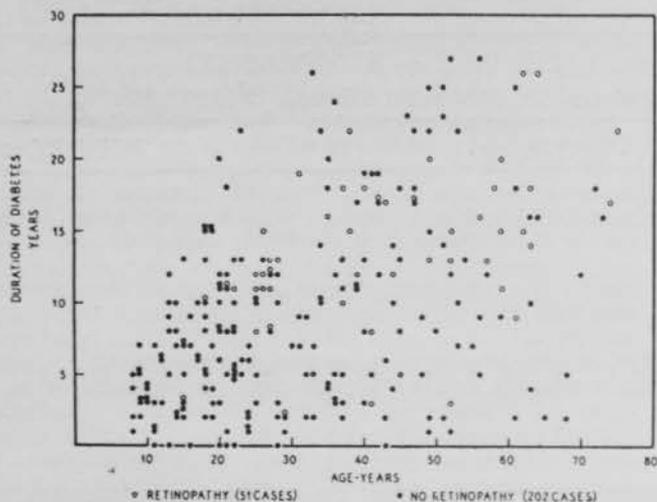


Fig. 1.

minada en la unidad de tiempo es función de la glucemia, de la filtración glomerular y de la reabsorción tubular de la glucosa. La filtración y la reabsorción, o lo que es lo mismo, la capacidad para eliminar azúcar, está sujeta a fluctuaciones individuales. Los 253 pacientes estudiados en el hospital Hvidöra han sido examinados en lo que se refiere a su capacidad para eliminar azúcar, determinándose en cada uno el promedio de glucemia que corresponde a las fracciones de orina con un contenido de 5 a 10 gramos de azúcar. Este valor glucémico que aquí denominamos T y que no debe confundirse con el valor dintel, es una

FREQUENCY (%) OF RETINOPATHY IN EACH OF 4 GROUPS

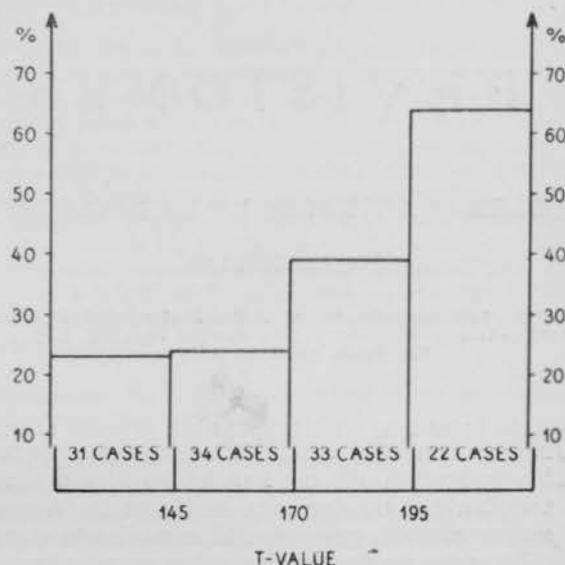


Fig. 3.

Duration of Diabetes < 10 Years.

	T <sub>low</sub>	T <sub>high</sub>	
Retinopathy	3	6	9
No "	61	63	124
	64	69	133

$\chi^2 = 0.3$   
 $P < 20\%$

Duration of Diabetes ≥ 10 Years

	T <sub>low</sub>	T <sub>high</sub>	
Retinopathy	15	27	42
No "	50	28	78
	65	55	120

$\chi^2 = 7.8$   
 $P > 99.5\%$

Fig. 2.

estimación grosera de la capacidad para eliminar azúcar. El valor T está por debajo de 1,70 en la mitad de los casos. Estos valores se llaman T-bajo y los demás se denominan T-alto. Los casos de T-alto tienen, por tanto, una capacidad reducida para eliminar azúcar. Como la retinopatía guarda relación íntima con la duración de la diabetes, parece razonable comparar la frecuencia de retinopatías en las categorías T-bajo y T-alto de los pacientes que previamente fueron clasificados de acuerdo con la duración de la diabetes. La figura 2 muestra que en el grupo de diabéticos de más de diez años de enfer-

diaria de azúcar por la orina, según muestra la figura 4. El grupo más grande y libre de complicaciones es aquel en que la eliminación diaria de azúcar por la orina fue la mayor. El grupo de enfermos que padecen nefro y retinopatías comprende pacientes que en su mayoría eliminaban menos de 20 gramos de azúcar en las veinticuatro horas.

Creo que debe llamarse la atención sobre estos hechos, pues aunque no exista explicación completa para estas observaciones, lo cierto es que un importante grupo de pacientes que aparentan estar bien compensados por su glucosuria escasa son los más propensos a padecer retinopatías. Únicamente cuando se posea suficiente experiencia clínica en este grupo de diabéticos se podrá decir si una terapia insulínica correcta que garantice glucemias lo más normales posibles pueden al mismo tiempo evitar o aplazar el desarrollo de retinopatías.

\* \* \*

Todo parece indicar que es necesario obtener el mejor control posible en la diabetes. Tomando la glucemia como criterio, disponemos de varios factores significativos para establecer el tratamiento, a saber: primero, el paciente; segundo, su género de vida; tercero, su régimen alimenticio, y cuarto, su tratamiento insulínico o terapia oral.

Por lo que se refiere al factor "paciente", todos conocemos qué clases de diabetes pueden ser bien controladas, siempre que se tengan en cuenta el género de vida y el régimen alimenticio. Estas formas de diabetes no ofrecen problema terapéutico. Los restantes pacientes pueden dividirse en un tipo estable, otro relativamente estable y otro inestable o juvenil, sin olvidar aquéllos cuya naturaleza se ha conocido como secundaria (hipercortisolismo, hiperpituitarismo, hipertiroidismo, lesiones del páncreas). Las necesidades insulínicas del diabético estable no es un problema, siempre que el paciente cuide su género de vida y su dieta; basta una aplicación de insulina de acción retardada o tabletas orales, si con ellas es posible un control correcto. Son los grupos más o menos inestables los que plantean problemas.

Los enfermos no responden siempre de la misma forma a la terapéutica insulínica. Es imposible obtener un preparado insulínico capaz de normalizar la glucemia en todos los pacientes. El preparado de óptimas condiciones es aquel que actúa adecuadamente en la mayoría de los casos, teniendo en cuenta que siempre hay una minoría en la que habrá que ensayar mezclas o intentar su compensación con dos inyecciones. Nosotros consideramos que la insulina lenta es el preparado que ofrece las mejores condiciones para poder ser inyectada a una determinada hora y en una sola inyección diaria. El horario de la inyección y la distribución de comidas varía de un país a otro, según los hábitos dietéticos. En España, este punto ha sido bien estudiado en esta clínica por el doctor RODRÍGUEZ-MIÑÓN y colaboradores.

Podemos decir en resumen que en la mayoría de los casos es posible lograr una compensación correcta con una sola inyección de insulina lenta, pero que hay todavía bastantes diabéticos, sobre todo los juveniles, en los que esto no es posible. La razón de esta imposibilidad se nos escapa todavía, pero es de esperar que el día en que conozcamos mejor el mecanismo de acción de la insulina puedan señalarse nuevos caminos y nuevos medios para la terapéutica con esta hormona. Está visto que nuestro tratamiento sustitutivo es aún incompleto, puesto que no reproduce la secreción normal de insulina en la corriente de la vena porta, cuya sangre abandona el hígado con una concentración de insulina superior a la de otros tejidos.

Los detenidos estudios sobre la insulina realizados durante los últimos años condujeron a mi colaborador, doctor SCHLICHTKRULL, a conocimientos completamente nuevos acerca de los cristales de insulina. El efecto prolongado de los preparados de "lenta" se basan en la mutua acción entre la insulina y el cinc. Hoy es posible elaborar cristales de insulina con un contenido mínimo de cinc que permite todo horario de administración que se desee. Esto ha hecho posible aún más la terapéutica insulínica. Trabajamos con estos nuevos cristales, pero tenemos la impresión de que no es éste el camino para llegar a la meta final mientras nuevos conocimientos no nos suministren más datos acerca de la génesis de la diabetes.

\* \* \*

Cuando tuvimos las primeras noticias de Alemania sobre la terapéutica oral de la diabetes se despertó la esperanza de que estos derivados de las sulfonilureas crearían una nueva era en la terapia diabética y abriría nuevos caminos para un mejor conocimiento de la enfermedad. Aquellos que todavía recordaban la sintalina reaccionaron con escepticismos,

pero nadie se atrevía a rechazar la posibilidad de un gran avance con este descubrimiento. En estos años se han ensayado estas sustancias en todo el mundo y en gran escala, y con la experiencia obtenida hasta ahora tenemos que admitir la indudable utilidad de estos preparados en el tratamiento de ciertas formas de diabetes, sobre todo en el tipo obeso con diabetes leve; pero, si basándonos en la extensa literatura clínica intentamos estimar qué porcentaje de diabéticos pueden beneficiarse de esta terapéutica, la contestación es muy problemática.

Como productor de insulina, que hasta la fecha no ha participado en la elaboración de estas tabletas orales, he dedicado mucho tiempo y gran interés a esta cuestión. Su posible valor no se podrá apreciar hasta que no dispongamos de unos años de experiencia, a no ser que tengamos pronto una visión clara del mecanismo de acción de estas sustancias. En

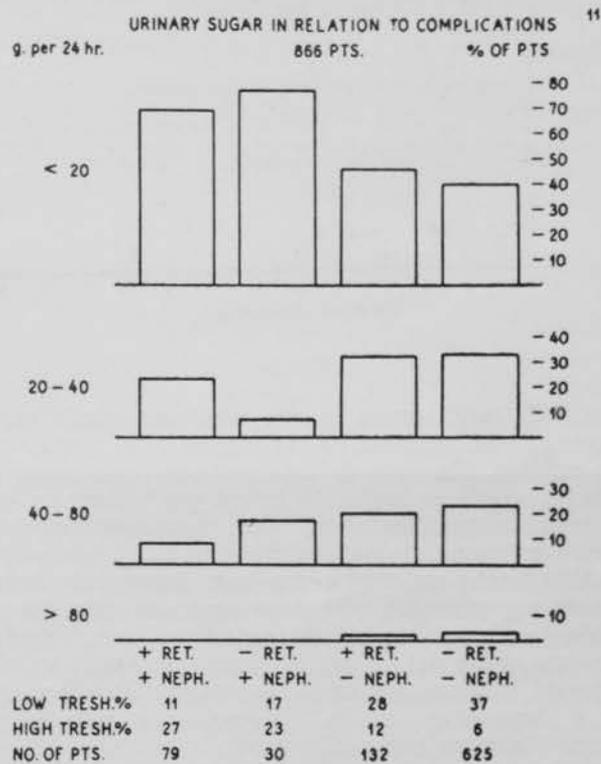


Fig. 4.

todo el mundo se viene realizando en muchos laboratorios intensos trabajos sobre este tema. Las experiencias de LEVINE en animales hepatectomizados con páncreas intacto indican una acción estimulante sobre las células beta, y el hecho de que no se compruebe ningún efecto sobre el consumo periférico de la glucosa podría ser debido a que la insulina puesta en circulación por el estímulo se limita a cubrir las necesidades hepáticas, agotándose en esta acción sin poder actuar sobre la periferia.

La liberación de glucosa por el hígado disminuye bajo el efecto de la insulina por una de estas tres razones: a) Aumento de la reserva de glucógeno. b) Formación disminuida de glucosa a expensas de las proteínas u otros precursores. c) Estimulación de la lipogénesis a partir de los hidratos de carbono. De esta manera disminuye la concentración de la glucemia, aunque la secreción insulínica aumentada no sea capaz de estimular el consumo de glucosa por los tejidos periféricos.

El doctor SCHAMBYE y sus colaboradores están en-

cargados en nuestros laboratorios de resolver estos problemas, y quisiera citar algunos de sus trabajos experimentales. En la figura 5 se puede apreciar el efecto de una sulfonilurea en un perro diabético pancreatizado al que se le aplicaron dosis insuficientes de insulina. Después de la administración intravenosa de la droga se observó una disminución evi-

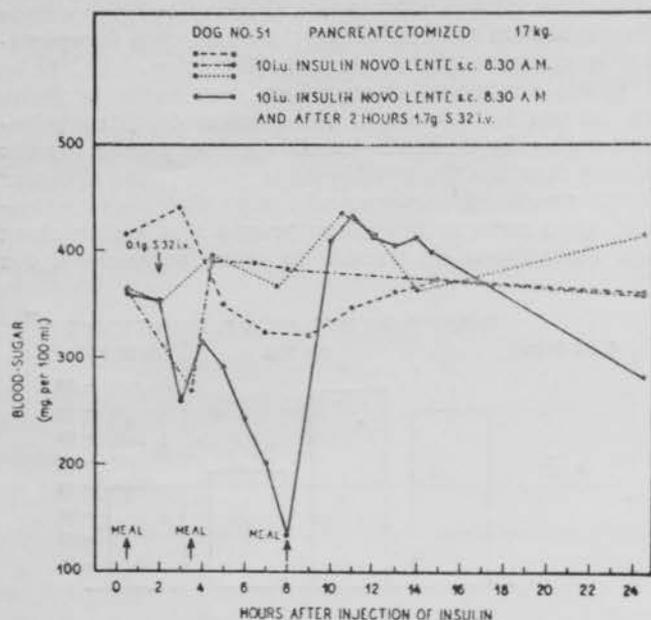


Fig. 5.

dente de la glucemia, y este efecto no puede explicarse por un estímulo de las células beta, puesto que no existen. En caso de interpretarse todo como un efecto insulínico indirecto habrá que pensar en que la insulina inactivada por causa inexplicable se vuelva repentinamente activa. RODRÍGUEZ-MIÑÓN y OYA habían hecho anteriormente una observación totalmente superponible a esta que acabo de citar. Es posible que la tolbutamida inyectada origine al principio una caída del azúcar sanguíneo, creando un bloqueo en la liberación de la glucosa hepática. La figura 6 demuestra que la tolbutamida origina en un perro diabético pancreatizado e insuficientemente insulizado una meseta de larga duración de actividad glucémica específica, y basándose en esta experiencia se inclinó nuestro grupo de investigadores a suponer un efecto directo de la tolbutamida sobre el hígado. En resumen, el valor clínico de estas sustancias hipoglucemiantes es limitado; pero hay que aceptar su gran utilidad para el estudio del metabolismo hidrocarbonado y reconocer que han servido para despertar de nuevo el interés hacia este campo de la investigación algo abandonado y también para intensificar el estudio sobre el mecanismo de acción de la insulina.

\* \* \*

Hay todavía mucha oscuridad acerca del mecanismo de acción de la hormona insular. Una hipótesis atribuye a la insulina un efecto sobre uno o varios sistemas enzimáticos que gobiernan la utilización de la glucosa. Otra, la hace actuar sobre el mecanismo de transporte que dirige el paso de la glucosa a través de la membrana celular. CORI y colaboradores comprueban en sus estudios experimentales que la actividad de la hexoquinasa, inhibida por los factores

pituitarios y adrenales, puede restablecerse por la acción de la insulina. Sin embargo, esto no explica completamente el efecto de la hormona insular, porque si así fuera, la insulina no sería capaz de actuar en animales sin hipófisis y sin suprarrenales, pero esta acción sí tiene lugar. En 1950 se dio un gran paso en la aclaración del mecanismo de acción de la insulina, cuando LEVINE, ROSS, PARK y otros establecieron la prueba experimental de la teoría de la membrana en la diabetes, introducida ya mucho antes por HÖHER. LEVINE llevó a cabo sus experimentos en perros y ratas evisceradas y nefrectomizadas utilizando la galactosa, por ser éste un azúcar que no se metaboliza en esta preparación animal. La glucosa se comporta como sustrato utilizable, mientras que la galactosa, igual que la urea, representa una sustancia típicamente no utilizable. El volumen de distribución de la galactosa oscila alrededor del 40-45 por 100 del peso corporal. La administración de insulina facilita el paso de la galactosa desde el espacio extracelular al interior de la célula. Si se administra insulina, la glucemia cae verticalmente, alcanzando una distribución de un 70 por 100, aproximadamente, del peso corporal, que corresponde casi a la totalidad del líquido del cuerpo.

LEVINE pudo distinguir también entre los azúcares metabolizados por la insulina y los no metabolizados. Los primeros tenían una estructura similar con respecto a los carbonos 1, 2 y 3, llegando LEVINE a la conclusión de que la entrada del azúcar en el músculo "está gobernada por un sistema de transferencia adaptado específicamente a la estructura química".

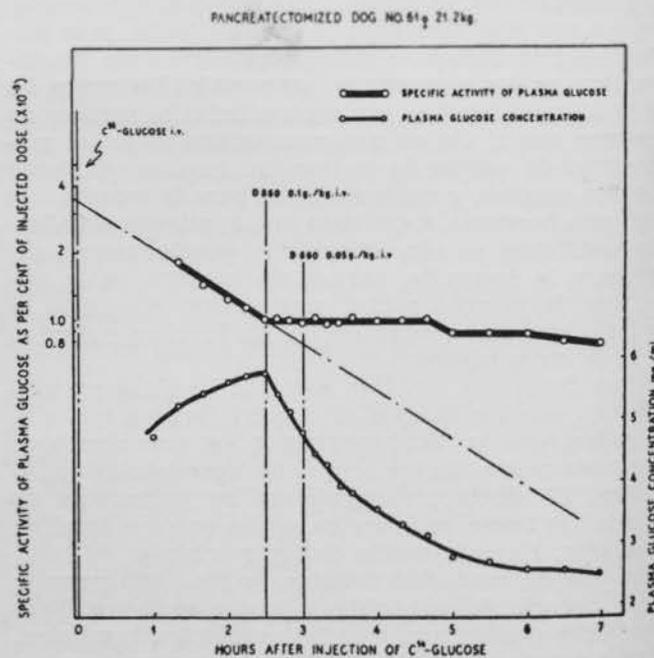


Fig. 6.

Ross pudo comprobar la teoría de la membrana por un camino diferente. Trabajando con el cuerpo ciliar observó un aumento de penetración hacia el humor acuoso de diversas sustancias, que representan una mayor solubilidad para los lipoides. La glucosa era una excepción, y de aquí deduce el autor que la insulina juega posiblemente aquí un papel. Ross logró comprobar esto experimentalmente en conejos con diabetes aloxánica, que mostraron un paso reducido de la glucosa a través de la barrera

sanguineoacuosa del ojo. El tratamiento insulínico restableció la permeabilidad. RENOLD estudió muy recientemente la acción de la insulina sobre el tejido adiposo, observando un efecto de aceleración, tanto en el consumo de la glucosa como en la lipogénesis.

Lo que sabemos de la acción de la insulina sobre la actividad de la hexoquinasa y sobre el consumo de la glucosa por los tejidos periféricos nos plantea el problema de si se puede encontrar una explicación satisfactoria de la alteración en el organismo diabético. En este sentido hay que centrar la atención en el hígado, que desempeña un papel preponderante en el metabolismo hidrocarbonado. Como ya he mencionado, la insulina actúa sobre la reserva de glucógeno, formación de glucosa de varios orígenes, y lipogénesis, a partir de los hidratos de carbono en dicho órgano. Uno de los mayores obstáculos en nuestro estudio sobre este problema reside en el hecho de que la insulina no actúa sobre el metabolismo del hígado aislado, y es posible que esto sea debido a que la insulina necesite para su acción la colaboración de las hormonas hipofisarias, y que la acción de la insulina sobre los diversos sistemas enzimáticos sea un proceso que requiere su tiempo. Tengo la impresión de que no se alcanzará un progreso en el tratamiento de nuestros diabéticos mientras no se

logre un conocimiento más preciso de los factores que gobiernan las numerosas funciones del hígado.

Doy fin a esta conferencia sin haber tocado el problema del glucagón, porque creo que nuestros conocimientos sobre esta hormona son todavía muy incompletos. Actualmente se prepara glucagón en forma cristalina pura, lo que puede facilitar unos estudios más concluyentes sobre el papel fisiológico que desempeña. Su efecto glucogenolítico ha sido reconocido, y la opinión general coincide en que se forma en las células alfa de los islotes pancreáticos. Se intentó asociarlo al mecanismo homeostático del organismo, pero hasta la fecha conocemos poco sobre este aspecto. Las investigaciones clínicas no han logrado demostrar que posea un efecto moderador sobre las amplias oscilaciones glucémicas de las diabetes inestables. Posteriormente se ha empleado en el tratamiento de las reacciones hipoglucémicas con aparente buen resultado, pero es necesario reunir más datos clínicos antes de pronunciarse sobre el valor de esta terapéutica.

*Nota del traductor.*—Por exigencias del editor nos vemos obligados a suprimir 12 gráficas de esta interesante conferencia y a reducir notablemente el texto de la misma. No obstante, creo haber hecho un extracto que da una idea clara de los conceptos fundamentales vertidos por el autor. J. L. R. M.

## ORIGINALES

### ESTUDIOS SOBRE DIURESIS OSMOTICA Y EL PAPEL DE LA HORMONA ANTIDIURETICA

#### II. EN ENFERMOS DE DIABETES INSIPIDA

M. ESPINAR-LAFUENTE, F. MORATA-GARCÍA  
y J. NÚÑEZ-CARRIL.

Clinica Médica Universitaria (Director: Prof. Encargado Dr. A. SÁNCHEZ AGESTA) y Sección del C. S. I. C. (Director: Dr. R. J. MORA LARA). Granada.

Muchos aspectos en la patología de la diabetes insípida (DI) están aún sujetos a controversia, pero parece estar bien establecido que la polinuria de esta enfermedad resulta como consecuencia de una incapacidad para concentrarse la orina, debida a la ausencia de la hormona antidiurética (ADH) de la hipófisis. Esta incapacidad de concentrar se produciría, a su vez, por un defecto en la reabsorción tubular del agua, y especialmente de aquella porción del agua tubular que normalmente se reabsorbe sin solutos durante el proceso de concentración de la orina.

Recientes trabajos han conducido a aclarar bastantes facetas de esta función de concentración y dilución de la orina. WIRZ<sup>1,4</sup> ha demostrado que en circunstancias de hidropenia exist-

te un desnivel de concentración osmótica en la región de la médula renal, que aumenta progresivamente desde su unión con la corteza hasta la papila. En cada punto de esta región, la presión osmótica es la misma en el interior de los tubos, en el intersticio y en la sangre de los capilares. ULLRICH<sup>5</sup> ha comprobado estas observaciones y ha demostrado, además, que tal desnivel osmótico no existe o es mucho más reducido en la diuresis acuosa y durante la diuresis osmótica. A su vez, ULLRICH y JARAUSCH<sup>6</sup> han medido directamente la concentración de diferentes sustancias a niveles consecutivos entre la corteza y la papila renal y han visto que las concentraciones de sodio, cloro y urea aumentan progresivamente en dirección a la papila en los animales en régimen de concentración, pero no la de potasio; mientras que todas ellas permanecen a un nivel inferior y próximo al que existe en la corteza en los sometidos a sobrecarga acuosa, es decir, con orinas diluidas.

Basándose en sus propias observaciones, WIRZ y cols.<sup>2</sup> supusieron que las sales de sodio son reabsorbidas en la rama ascendente del asa de Henle y segregadas de nuevo en la descendente, con lo que irían siendo progresivamente concentradas hacia el fondo de dicha asa, situado precisamente en las proximidades de la papilla. Esto crearía una zona de hipertonia que, a su vez, debería atraer el agua de los tubos colecto-