

te auf den Blutdruck von normalen Kaninchen und Hunden.

In keinem einzigen Fall wurde eine Blutdruck erhöhende Wirkung registriert.

Mit vielen Extrakten wurde dagegen eine Blutdruck senkende Wirkung beobachtet.

Man versuchte eine Beziehung zwischen dieser Wirkung und dem Typ des Hochdruckes und seiner Entwicklung festzustellen, ohne eine konstante Beziehung zu finden.

Der Blutdruck senkende Extrakt anulierte in gewissem Maasse die erhöhende Wirkung einiger Substanzen, wie Adrenalin und Alloxan.

Ergänzende Untersuchungen werden später veröffentlicht werden. Im Moment scheint es unwahrscheinlich, dass diese vom Urin stammenden "Detonins" eine physiologische Regulierende Bedeutung haben im Gegensatz zu den Blutdruckerhöhenden Faktoren.

### R É S U M É

On a préparé, selon la technique de Bohn Hahn, 50 extraits alcooliques d'urine obtenues des chiens faits hypertensés expérimentalement et de malades avec hypertension maligne.

On étudie l'effet de ces extraits sur la pression artérielle de lapins et de chiens normaux.

Chez aucun des cas, on enregistre pas d'effet hypertenseur.

On enregistre un effet hypotenseur avec beaucoup d'extraits.

On étudia très en particulier un rapport de cet effet avec le type d'hypertension et le moment évolutif, sans trouver de rapport constant.

Dans certaines proportions, l'extrait hypotenseur annule l'action, d'hypertension de substances telles que l'adrénaline et l'aloxane.

Postérieurement, on communiquera des études complémentaires; pour le moment, il semble peu probable que ces détonines urinaires aient un signifié physiologique, régulateur, en face des facteurs hypertonogènes.

## LA DIABETES ALOXÁNICA EN EL PERRO

### VII comunicación

Acción de la Aloxana en los perros hipofisectomizados.

J. C. DE OYA y F. GRANDE COVIÁN

Instituto de Investigaciones Médicas, Madrid.  
Director: PROF. C. JIMÉNEZ-DÍAZ

Las observaciones, cada vez más abundantes, acerca de la acción de la Aloxana, y las experiencias que sobre este problema venimos realizando desde hace algún tiempo, hacen pensar en que el efecto de dicha sustancia no se limita a la destrucción de las células insulares del pán-

creas. Aunque el estudio histológico realizado por distintos autores no ha dado, hasta ahora, ningún resultado positivo en las otras glándulas endocrinas, parece evidente la participación de algunas de ellas en la producción de los fenómenos que siguen a la administración de las dosis diabéticas de Aloxana. Una prueba de ello es la demostración del papel que las suprarrenales desempeñan en la producción de la fase hiperglicémica, del efecto inicial de la Aloxana (GOLDNER y GOMORI, GRANDE y OYA). Por esta razón es evidente el interés que posee el estudio de la participación de otras glándulas endocrinas en la producción de los efectos que siguen a la inyección de Aloxana. Entre todas las glándulas endocrinas, es sin duda la hipófisis la que en este aspecto solicita una mayor atención; teniendo en cuenta su importancia en la regulación del metabolismo hidrocarbonado, y su participación en la producción del trastorno diabético, establecida principalmente gracias a las investigaciones de HOUSSAY y su escuela y a las de YOUNG; y en cuyo detalle no hemos de entrar en este lugar.

No existe en la literatura a nuestro alcance hasta el momento presente ninguna publicación en este sentido, y por ello hemos estimado de fundamental interés estudiar el efecto de la Aloxana en los animales privados de hipófisis, como primera aproximación al conocimiento del papel que esta glándula pueda desarrollar en la génesis de la diabetes aloxánica.

Los resultados que presentamos en esta publicación, aunque escasos en número, parecen lo bastante consistentes para demostrar que la hipófisis es necesaria para la producción de la respuesta hiperglicémica inicial de la acción de la Aloxana; pero no permiten, en cambio, deducir cuál sea el papel de esta glándula en la producción y mantenimiento del cuadro diabético ulterior.

DESCRIPCIÓN DE LAS EXPERIENCIAS.—*Metódica.* Todas las experiencias se realizaron siguiendo las mismas técnicas empleadas en comunicaciones anteriores.

La hipofisectomía se verificó por vía bucal en perros normales anestesiados con cloralosa, siguiendo una técnica basada en la de ASCHNER. Los resultados operatorios fueron muy satisfactorios, y sólo un animal, entre 15, murió a consecuencia de infección meníngea. La oclusión del orificio óseo se practicó con parafina de punto de fusión adecuado, y sobre ella se depositó una capa de sulfanilamida, realizando luego la sutura mucoso-periostica, que también fué recubierta con sulfanilamida en polvo. La sutura del paladar blando se llevó a cabo con las mismas precauciones, y los puntos fueron quitados a los cinco días. Después de la operación, los animales recibieron una abundante infusión intravenosa de suero salino con glicosa al 20 por 100, y a las veinticuatro horas se les permitió tomar leche con azúcar. La alimentación nor-

mal se restableció a los cuatro o cinco días, procurando en un principio que no contuviese huesos y partes duras. El curso postoperatorio fué en general excelente, con la excepción señalada. Todas las muertes en las primeras veinticuatro horas de la operación fueron debidas a hemorragias intracraneanas (4 animales). Un animal murió a los dos meses de la operación en coma hipoglicémico espontáneo, y otro mostró un grave cuadro hipoglicémico, del que salió con la inyección intravenosa de solución glicosada.

Para las experiencias se emplearon siempre animales completamente recuperados de la intervención, y en algunos casos la inyección de Aloxana se verificó dos meses después de la hipofisectomía. Algunos de estos animales han sido empleados para otras experiencias, y viven perfectamente después de unos seis meses de haber sido intervenidos.

**IYECCIÓN DE ALOXANA EN LOS ANIMALES HIPOFISECTOMIZADOS.**—Nuestra experiencia comprende los resultados obtenidos en 8 perros operados. En todos ellos se practicó la necropsia, estudiando atentamente los restos sospechosos que pudieran existir en la silla turca, todos los cuales fueron sometidos al examen histológico (DR. MORALES PLEGUEZUELO). Dicho examen demostró que cuatro de los animales habían sufrido la hipofisectomía completa, habiéndose extraído la totalidad de la glándula, mientras que en los otros cuatro quedaban restos hipofisarios. Los resultados obtenidos fueron distintos de unos animales a otros, por lo que los exponremos separadamente.

*Animales completamente hipofisectomizados.* Los resultados obtenidos en los animales con hipofisectomía completa, comprobada por el examen post-mortem, se reproducen en la figura 1. Como puede verse en dicha figura, el

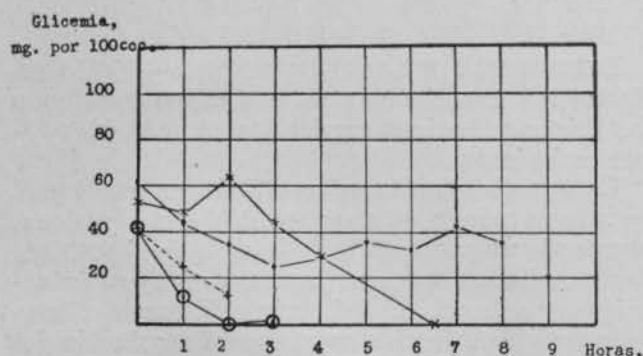


Fig. 1.—Acción de las dosis diabéticas de Aloxana sobre la glicemia de los perros hipofisectomizados. La abscisa representa horas después de la inyección de Aloxana.

comportamiento de los cuatro animales fué muy semejante. En todos ellos faltó la fase hiperglicémica, y la glicemia inicial, que era baja en todos, descendió desde el primer momento. Todos los animales mostraron al cabo de un tiempo mayor o menor un cuadro hipoglicémico, del que salieron con la inyección intravenosa de suero glicosado. El efecto fué pasajero, y los

animales volvieron a caer en hipoglicemia. En alguno de los animales se repitió la inyección hasta tres veces; pero fué imposible evitar la muerte, y los cuatro animales murieron antes de haber transcurrido las veinticuatro horas de la inyección. Es innecesario advertir que los valores representados en la gráfica sólo alcanzan hasta la toma de sangre inmediatamente anterior a la inyección de glicosa. El final de la gráfica señala, por tanto, el momento en que el cuadro hipoglicémico obligó a practicar la inyección, suspendiendo las observaciones de la glicemia. En algunos de los animales se practicaron tomas de sangre esporádicamente después de la inyección, comprobándose siempre una rápida caída con vuelta a niveles hipoglicémicos, aun cuando se hubiesen inyectado cantidades bastante amplias de glicosa.

Todos los animales murieron rápidamente, y como ya señalamos, ninguno llegó al día siguiente al de la inyección. La administración de Aloxana se practicó generalmente en las primeras horas de la mañana, y alguno de los animales vivía aún al abandonar el laboratorio por la noche; pero apareció muerto a la mañana siguiente, a pesar de haber recibido una fuerte dosis de suero glicosado y de haber dejado en su jaula leche azucarada.

Parece, por tanto, que la tendencia a la hipoglicemia desarrollada en estos animales es muy difícil de contrarrestar, en contraste con la que presentan los animales normales tratados con iguales dosis de Aloxana, que en ningún caso produjo en nuestra experiencia una hipoglicemia capaz de ocasionar la muerte del animal.

Las dosis de Aloxana empleadas fueron de 100, 80 y 75 mg. por kilogramo, y no parece que el efecto haya variado en relación con la dosis, dentro del limitado número de nuestras observaciones.

*Animales con hipofisectomía incompleta.*—El comportamiento de los animales en los que la necropsia reveló la existencia de restos hipofisarios, es muy diferente del que acabamos de describir. La respuesta a la inyección de Aloxana, en dosis semejantes a las antes descritas, se aproxima a la observada en los animales normales, aunque no sea perfectamente superponible con las variaciones glicémicas normales. Estas respuestas fueron además muy variables, y mientras un animal mostró enorme hiperglicemia, otro apenas la mostró, aproximándose en su respuesta más bien a los animales hipofisectomizados por completo (fig. 2).

Ninguno de estos animales murió con la misma rapidez de los anteriores. Uno de ellos muere a los cuatro días de la inyección, dos a los cinco días y uno a los diez días. En ningún caso se produjo la muerte por hipoglicemia, y dos presentaban el día antes de morir una marcada hiperglicemia de ayunas y una prueba de tolerancia muy elevada.

Es evidente, por tanto, que estos animales respondieron a la Aloxana de manera parecida a



como lo hacen los perros normales, e incluso parece que algunos de ellos tuvieron un evidente cuadro diabético.

Glicemia  
mg. por 100 cc.

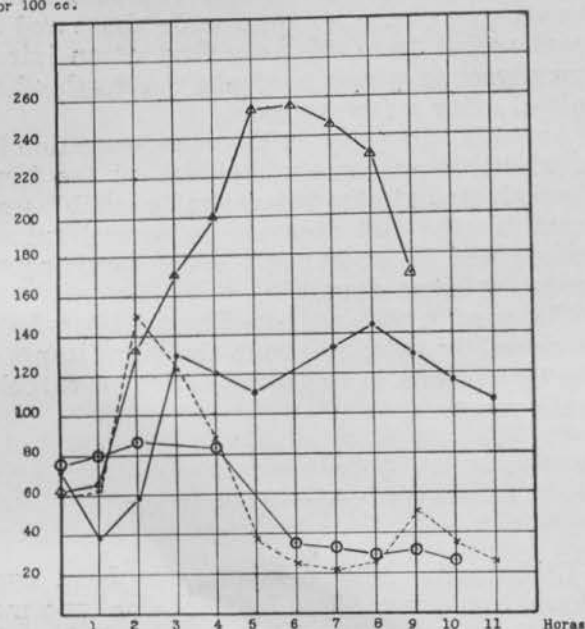


Fig. 2.—Acción de las dosis diabéticas de Aloxana sobre la glicemia de los perros incompletamente hipofisectomizados. La abscisa representa horas después de la inyección de Aloxana.

### DISCUSIÓN

La coincidencia de los resultados obtenidos en los cuatro animales en los que la hipofisectomía fué completa, parece indicar que la anormal manera de reaccionar de estos animales debe atribuirse a la falta de hipófisis. En el mismo sentido hablan los resultados obtenidos con los animales que después de la operación conservaban restos hipofisarios.

La respuesta glicémica de los animales hipofisectomizados después de la inyección de Aloxana se caracteriza por la ausencia de fase hiperglicémica y la caída rápida en una hipoglicemia, que acaba produciendo la muerte del animal.

En la respuesta normal a la Aloxana se distinguen dos fases claramente definidas, como ya hemos expuesto repetidas veces en comunicaciones anteriores: una inicial hiperglicémica, y otra hipoglicémica, que sigue a la anterior. En la producción de la fase hiperglicémica participa fundamentalmente la cápsula suprarrenal y la inervación simpática (GOLDNER y GOMORI, GRANDE y OYA), siendo considerada esta hiperglicemia como una hiperglicemia adrenalínica. La relación entre la función hipofisaria y la producción de la hiperglicemia adrenalínica ha sido estudiada por numerosos autores. Algunos, como CORKILL, MARKS y WHITE, encuentran en el conejo una ausencia de hiperglicemia adrenalínica después de la hipofisectomía, de donde deducen que la movilización del glicógeno he-

pático no puede verificarse en ausencia de hipófisis. Anteriormente ASCHNER y BRAIER habían observado también una menor respuesta a la adrenalina en animales hipofisectomizados. La cuestión ha sido estudiada más recientemente en perros por CHAIKOFF y colaboradores, llegando a la conclusión de que la hipofisectomía rebaja considerablemente, pero no anula por completo, la respuesta hiperglicémica a la adrenalina. Este fenómeno se debe a una dificultad de movilización del glicógeno hepático, puesto que los mismos autores observan que los perros hipofisectomizados poseen un contenido normal de glicógeno en hígado y músculos. Por el contrario, la administración de los extractos anterohipofisarios que contienen el llamado factor glicotrópico de YOUNG, da lugar, según este autor, a un marcado aumento de la hiperglicemia adrenalínica. Parece, por tanto, evidente, que la función hipofisaria es indispensable para que la hiperglicemia adrenalínica se mantenga en toda su amplitud.

Por otra parte, es bien conocida la sensibilidad de los animales hipofisectomizados a la insulina (ver trabajos de HOUSSAY y colaboradores), y la capacidad de los extractos anterohipofisarios para contrarrestar el efecto hipoglicémico de esta hormona (HOUSSAY y POTICK, di BENEDETTO; HIMSWORTH y SCOTT, RUSSELL, YOUNG, etc.). Según el concepto de YOUNG, el factor glicotrópico anterohipofisario es el que interviene en la movilización de glicosa necesaria para contrarrestar el efecto de la insulina.

La ausencia de la hipófisis no sólo se traduce en una menor capacidad de movilización del glicógeno hepático, sino que la neoglicogénesis está también disminuida, y con ello la capacidad del organismo para mantener una hiperglicemia prolongada.

El animal hipofisectomizado, cuyo hígado, según las investigaciones de CRANDALL y CHERRY, sólo produce glicosa en una extensión de un 50 por 100, en relación con el del animal normal, se encuentra, por tanto en condiciones de responder mucho más marcadamente a los agentes hipoglicémicos que a los hiperglicémicos. Por esta razón cabe pensar que la acción de la Aloxana, según hemos manifestado en publicaciones anteriores, estimule desde un principio los mecanismos hiper e hipoglicémicos, actuando sobre los centros vegetativos simpáticos y parasimpáticos de la misma manera que actúan la anoxia y los fármacos convulsivantes, según FELDMANN, CORTELL y GELLHORN. En condiciones normales, la respuesta hiperglicémica predominaría manifestándose primero, y dejando paso más tarde a la respuesta hipoglicémica. En el animal hipofisectomizado, la escasa capacidad para manifestar la respuesta hiperglicémica y el incremento de la acción hipoglicémica de la insulina, conducen a que sea el efecto hipoglicémico el que se manifieste de manera predominante, con los caracteres que hemos observado en nuestros animales.

Así, pues, de los datos existentes en la literatura y de las observaciones que hemos recogido en nuestras experiencias, parece lícito concluir que la hipófisis es necesaria para el desarrollo de la acción hiperglicémica inicial de la Aloxana, y para evitar que su efecto hipoglicémico se desarrolle con una intensidad incompatible con la vida del animal.

La participación ulterior de la hipófisis en el desarrollo del cuadro diabético no puede ser deducida de nuestras experiencias, dada la rapidez con que murieron los animales, antes de que el cuadro diabético llegase a manifestarse; pero sí parece fundado suponer que si el efecto hipoglicémico expresa la acción de la Aloxana (directa o indirecta) sobre el páncreas, ésta ha debido tener lugar en ausencia de la hipófisis. Esperamos que el estudio histológico de los páncreas de estos animales nos permita un mejor conocimiento de esta cuestión.

## RESUMEN

La inyección de dosis diabéticas de Aloxana en perros con hipofisectomía completa va seguida de una respuesta anormal, caracterizada por la ausencia de la fase hiperglicémica, y el desarrollo desde el primer momento de una intensa hipoglicemia, que conduce a la muerte del animal en un plazo de algunas horas.

Los animales sometidos a la misma operación, pero que conservaron residuos de hipófisis histológicamente demostrables, mostraron una respuesta más parecida a la observada en los animales normales, y no murieron en hipoglicemia, sobreviviendo varios días a la inyección.

Los resultados obtenidos han sido discutidos en relación con los actuales conocimientos acerca de la significación de la hipófisis para la movilización de las reservas hidrocarbonadas.

## BIBLIOGRAFIA

- ASCHNER, B.—Arch. f. die ges. Physiol., 146, 101, 1912.  
 BRAIER, B.—Compt. rend. Soc. Biol., 108, 491, 1931.  
 CHAIKOFF, I. L., REICHERT, F. L., LARSON, P. S. y MATHES, M. A.—Amer. Journ. Physiol., 112, 493, 1935.  
 CHAIKOFF, I. L., REICHERT, F. L., READ, L. S. y MATHES, M. A.—Amer. Journ. Physiol., 113, 306, 1935.  
 CHAIKOFF, I. L., HOLTON, G. F. y REICHERT, F. L.—Amer. Journ. Physiol., 114, 468, 1936.  
 CORKILL, A. B., MARKS, H. P. y WHITE, W. E.—Journ. Physiol., 80, 193, 1933.  
 GRANDALL, L. A. y CHERRY, I. S.—Amer. Journ. Physiol., 125, 220, 1939.  
 DI BENEDETTO, E.—Compt. rend. Soc. Biol., 112, 499, 1933.  
 FELDMAN, J., CORTELL, R. y GELLHORN, E.—Amer. Journ. Physiol., 131, 281, 1940.  
 GOLDNER, M. G. y GOMORI, G.—Ann. Meet. Amer. Diabetic Assoc. Chicago, 1944.  
 GRANDE COVIAN, F. y DE OYA, J. C.—Rev. Clin. Esp., 15, 262, 1944.  
 HIMS WORTH, H. P. y SCOTT, D. B. M.—Journ. Physiol., 92, 183, 1938.  
 HOUSSAY, B. A.—Amer. J. Med. Sci., 198, 581, 1937.  
 HOUSSAY, B. A. y POTICK, D.—Compt. rend. Soc. Biol., 101, 940, 1929.  
 HOUSSAY, B. A., FOGLIA, V. G., SMYTH, F. S., RIETTI, C. T. y HOUSSAY, A. B.—Jour. exp. Med., 75, 547, 1942.  
 RUSSELL, J. A.—Amer. Journ. Physiol., 124, 774, 1938.  
 YOUNG, F. G.—Proc. Roy. Soc. Med., 31, 1305, 1938.

Los autores desean expresar su agradecimiento a la colaboración prestada por las señoritas A. y S. González Aja, P. Manso y C. Díaz Rubio.

## SUMMARY

Injection of diabetogenic doses of alloxan in dogs, with complete hypophysectomy, is followed by an abnormal response characterised by the absence of the hyperglycemic phase and the development from the very first of an intense hypoglycemia which produces the death of the animal after a few hours.

Animals submitted to the same operation but in whom there remain residues of the hypophysis histologically demonstrable exhibit a response like to that observed in normal animals and do not die of hypoglycemia, surviving the operation some days.

The results obtained are discussed in relation to actual knowledge about the significance of the hypophysis in the mobilisation of carbohydrate reserves.

## ZUSAMMENFASSUNG

Diabetogene Alloxandosens rufen beim hypophysectomierten Tiere sofort eine anormale Reaktion hervor, die sich durch das Fehlen der hyperglykämischen Phase auszeichnet; dazu entwickelt sich vom ersten Augenblick an eine starke Hypoglykämie, die innerhalb weniger Stunden zum Tode führt.

Andere Tiere, die genau so operiert wurden, bei denen aber histologisch nachweisbare Hypophysenreste erhalten blieben, reagierten ähnlich wie normale Tiere und starben nicht an Hypoglykämie sondern lebten noch mehrere Tage nach der Injektion.

Die Ergebnisse werden in Zusammenhang gebracht mit den heutigen Kenntnissen über die Bedeutung der Hypophyse in der Mobilisierung der Kohlehydratreserven.

## R É S U M É

L'injection de doses diabétiques d'Aloxane chez des chiens avec hypophysectomie complète, est suivie d'une réponse anormale caractérisée par l'absence de la phase hyperglycémique; de même, dès le premier moment, on observe le développement d'une intense hypoglycémie qui amène à la mort de l'animal, dans un délai de quelques heures.

Les animaux soumis à la même opération, mais qui conservèrent des résidus d'hypophyse histologiquement démontrables, offrirent une réponse plus semblable à celle qui a été observée chez les animaux normaux, et ne moururent pas en hypoglycémie, survivant plusieurs jours après l'injection.

Les résultats obtenus ont été discutés par rapport avec les connaissances actuelles sur le signifié de l'hypophyse dans la mobilisation des réserves hydrocarbonnées.