

carácter vital de tales glándulas, con su importante y compleja función ante las agresiones más varias sufridas por el organismo, coloca a tales fracasos funcionales en un plano de gran interés. Condiciones diversas dependientes de edad, constitución, dieta previa, etc., determi-

nan una vulnerabilidad mayor o menor de ellas, lo que podría explicarnos en parte ciertas particularidades de la clínica. Su valoración, pues, en cada caso y en sus diversos aspectos no puede hacerse sino bajo una contemplación justa, a la cabecera del enfermo.

ORIGINALES

DIABETES Y LESIONES PANCREATICAS

(*Ulterior crítica de la "teoría pancreática" de la diabetes.*)

C. JIMÉNEZ DÍAZ y J. L. RODRÍGUEZ MIÑÓN

Instituto de Investigaciones Médicas, y Clínicas del Hospital General y Facultad de Medicina. Madrid. Profesor C. JIMÉNEZ DÍAZ.

La relación entre la diabetes y la enfermedad del páncreas comenzó por considerarse como una posibilidad, sobre todo desde la observación de CAWLEY, en 1788, de coincidencia de diabetes con litiasis pancreática, y después, en virtud de las observaciones de FRERICHs, que halló atrofia pancreática en 5 casos entre 9 diabéticos autopsiados; LANCEREAUX llegó a distinguir, como es notorio, una "diabetes magra", posiblemente de origen pancreático, aunque se trataba de una suposición no suficientemente basada. Pero dada la poca intensidad de las lesiones pancreáticas en las autopsias de diabetes humanas, que exigen aún hoy, para ser reveladas, un cuidadosísimo estudio de detalle, es lo más verosímil que tales y similares hallazgos hubieran pasado desapercibidos, considerándose o como coincidencia o como una posible, rara, causa de diabetes, a no ser por el famoso descubrimiento de V. MEHRING y MINKOWSKY de la diabetes que se produce en el perro por la extirpación total del páncreas. Este seguro hallazgo se ha visto reforzado años después, cuando BANTING y BEST descubren la insulina, con lo cual pareció cerrarse el ciclo de la hipótesis, considerándose ya seguro el origen pancreático de la diabetes humana. Algunos autores han sostenido y sostienen que "toda diabetes se debe a una lesión del páncreas", y otros, en cambio, han aceptado que ésta es la más frecuente realidad, pero que hay diabetes en las que cabe otro origen. Se ha partido para esto de argumentos principalmente clínicos, pero también experimentales.

En la clínica, una de las formas de diabetes más frecuentes al lado de las corrientes sin caracteres especiales, son las que acompañan a los tumores hipofisarios, ya señalada por LOEB en 1884, y ulteriormente comprobada por todos los clínicos con gran frecuencia en la acromegalia, y también en los casos de síndrome basófilo de Cushing. Al lado de esta "diabetes hipofisaria" hay que recordar el cuadro diabético que acompaña a ciertos casos de enfermedad de Basedow, y a estados de verosímil hiperfunción suprarrenal, así como los casos, siempre de interpretación dudosa, de diabetes secundarias, y posiblemente debidas a lesiones de los centros nerviosos. En la morfología de los diabéticos o en su exploración funcional se advierten, por otra parte, peculiaridades que hacen pensar en un posible origen mixto de la diabetes en tales casos, como son el metabolismo basal aumentado, o el hábito basedowide o basofiloide, o el acromegaloidismo (EHLMANN, KATsCH, etc.); existiría en tales casos una constelación etiológica endocrina.

Por otra parte, el estudio de la sensibilidad a la insulina denota (HIMSWORTH¹) que al lado de casos en los que la respuesta hipoglucémica es la normal, hay otros hipersensibles, como son los de la diabetes infantil del tipo MAURIAC², y nosotros³⁻²², o hiposensibles, como los hipertiroideos o acromegálicos, en los cuales la irradiación respectivamente del tiroides o de la hipófisis puede restablecer una normal sensibilidad a la insulina. Este sería otro argumento clínico en pro de la diversa naturaleza de estos tipos de diabetes, que podría, y ha sido interpretada, según unos como radicalmente distinta, y según otros considerando que todos los casos son de diabetes pancreática, aunque el cuadro se modifique en sus características por la coincidencia de otros factores de disfunción endocrina.

La demostración de la diabetes hipofisaria por YOUNG⁴ ha constituido una prueba de que la diabetes en el hombre también podría derivar directamente de una hiperfunción hipofisaria.

ria. Ahora bien, en los perros con diabetes Young se demuestran lesiones en las ínsulas pancreáticas similares a las que se encuentran en la diabetes humana (RICHARDSON y YOUNG⁵, LUKENS¹ y DOHAN⁶), lo cual demostraría que a la larga estas diabetes son también pancreáticas, y el extracto del lóbulo anterior de la hipófisis ha producido diabetes en virtud de una acción anti-insular que o lesiona el páncreas directamente o solicitando un esfuerzo secretorio irroga a la larga su alteración y hasta la degeneración de las células β .

En escritos anteriores, uno de nosotros^{3 a y 5 c} ha hecho constar la diferencia que hay entre considerar que la diabetes es la expresión de una lesión del páncreas, o que es una enfermedad que se acompaña o se sigue de alteraciones histológicas en el páncreas; evidentemente, tanto desde el punto de vista teórico como práctico, esta diferencia es muy trascendental. Si el hecho de que la inyección de adrenalina produzca glucosuria no es bastante para aceptar una diabetes suprarrenal, el que la extirpación de páncreas en el perro produzca una diabetes, tampoco es bastante para decir que toda diabetes es pancreática; y asimismo que la insulina en todo caso de diabetes sea útil y mejore el trastorno metabólico no quiere decir que la diabetes se deba a una falta primaria de la función insular. Desde el punto de vista práctico, si la insuficiencia insular es primitiva por insuficiencia lesional del páncreas, no cabe otra terapéutica de la diabetes que la sustitutiva insulínica; pero si la insuficiencia insular es relativa (por mayor necesidad de insulina, por existencia de funciones antagonistas o de sustancias anti-insulares), o secundaria (por agotamiento ulterior, en virtud de una sollicitación funcional excesiva), cabría un ataque de la enfermedad desde su origen antes de que se hubieran producido las lesiones pancreáticas definitivas.

De todos modos, y aun prescindiendo por el momento de que las lesiones pancreáticas que se hallan en los diabéticos humanos en la autopsia puedan ser no primitivas, sino secundarias, recordemos la frecuencia con que se han hallado y los caracteres que han solido exhibir. OPIE⁷ ha sido uno de los autores que mejor estudió este problema, describiendo la degeneración hialina de las células de las ínsulas como la alteración específica de la diabetes; él, con sus colaboradores, distinguió una pancreatitis inter de otra intraacinar, siendo solamente esta última en la que el proceso penetra hasta los islotes alterando así la función endocrina. WEICHSELBAUM y STANGL estudiaron más tarde el proceso describiendo en unos casos disminución, que a veces sería muy intensa, del número de islotes en los páncreas de diabéticos, y en otras ocasiones alteraciones cualitativas, que serían o bien atrofia simple, vacuolización o degeneración hidrópica, o sobreformación conjuntiva; tanto la atrofia como la disminución podrían ser la consecuencia de una exigencia fun-

cional, la degeneración hialina sería la lesión propia de las ínsulas más específica de la diabetes, y la esclerosis acompañaría a pancreatitis glandulares de origen inflamatorio.

Pero tales lesiones no son constantes. OPIE y CECIL las encuentran en 39 entre 50 casos, siendo los otros 11 páncreas absolutamente normales; SAUERBECK, entre 112 casos estudiados, halla un 13,5 por 100 sin ninguna lesión; UMBER, 17 entre 38; HALASZ halla normales 5 entre sus 44 casos, y también tiene notable interés que GELLERSTEDT⁸, en 110 autopsias, halló la degeneración hialina de los islotes en el 43 por 100 de los casos, no siendo diabéticos de estos individuos nada más que 3. Todo esto es bastante probatorio de que sí pueden coincidir, y así ocurren con la mayor frecuencia alteraciones finas histológicas en las ínsulas de Langerhans de los diabéticos, puede haber diabéticos clínicamente iguales sin la menor alteración insular, y pueden darse las alteraciones tenidas como específicas en muchos sujetos que no han sido diabéticos.

Un trabajo muy importante fué, sin duda, el de HEIBERG⁹, gran defensor de la teoría pancreática de la diabetes, el cual señaló degeneración hidrópica en unos casos y disminución del número de islotes visibles en unidad de superficie (50 mm²). Pero ha sido sin duda WARREN¹⁰ el que ha hecho un estudio más amplio, basado sobre 484 casos; este autor señala los siguientes resultados:

1) Degeneración hialina, como había sido señalada por OPIE, en el 41 por 100 de los casos, revelada por la presencia de una sustancia similar al amiloide coloreada en rosa por la eosina.

2) Fibrosis, también descrita por OPIE, acarreado la encapsulación de los islotes, asimilable al riñón atrófico granuloso.

3) Degeneración hidrópica con gotas intracelulares, reproducible experimentalmente, según las experiencias de ALLEN, de ingestión forzada de hidrocarbonados en animal con extirpación casi total del páncreas, en el 5 por 100; HOMANS estudió también este tipo de degeneración, que se limitaría en muchos casos a las células β .

4) La infiltración inflamatoria como la describió HEIBERG, en el 2 por 100.

5) La atrofia postobstrucción, que es rara y tardía, originando muchas veces más bien hipertrofia de las ínsulas.

6) Páncreas absolutamente normales, aun en los más finos detalles histológicos, en el 26 por 100 de los casos.

Estos hallazgos de WARREN, así como los anteriormente mencionados, los posteriores de OGILVIE¹¹ y los casos en que se encontró hipertrofia de las ínsulas en diabéticos (SOBOLEFF, KARAKATSCHEF, MAC-CALLUM, CECIL, etc.), ponen en duda la obligada naturaleza pancreática de una buena parte de los casos de diabetes.

Ultimamente se cuenta con otros argumen-

tos más al desarrollarse la cirugía del cáncer del páncreas con extirpación total de la víscera; ROCKEY¹² ha visto estar sin glucosuria a un enfermo que recibía 150 gr. al día de H. de C. con solamente 27 unidades de insulina, a pesar de haberle extirpado el páncreas; similarmente han visto GOLDNER y CLARK¹⁴, en dos casos a los que se quitó el páncreas, que pequeña cantidad de insulina bastaba para mantenerles sin alteración del metabolismo glúcido, y BRUNSCWIG¹³ señala un caso totalmente pancretomizado que llevaba dos años y medio sin manifestación diabética.

En resumen, entre otras razones para dudar de la naturaleza pancreática de la diabetes humana, tenemos: la presencia de las mismas lesiones del páncreas que se han dado como específicas en numerosos casos sin diabetes; la posibilidad de extirpar todo el páncreas en el hombre sin que aparezca diabetes o una diabetes mínima muy leve al lado de las espontáneas de la clínica; la existencia de hasta un 20 por 100 de diabéticos en cuya autopsia los autores más experimentados no hallaron ni la más mínima alteración del páncreas, y experimentalmente, la posibilidad de aumentar por la aloxana la intensidad de la diabetes de un perro apancreático, la producción de una diabetes por inyección de un extracto de lóbulo anterior de la hipófisis, que solamente más tarde se acompaña de alteraciones histológicas en el páncreas.

Todo esto es bastante para que se ponga en duda la hipótesis pancreática de la diabetes mellitus humana en el sentido en que suele aceptarse; nosotros hemos tenido ocasión de observar en vida el siguiente caso de diabetes, que murió de otra afección, y en el que pudimos estudiar el páncreas con todo detalle; como consecuencia de los trabajos realizados en nuestro Instituto sobre la diabetes aloxánica, uno de nosotros (J. R. MIÑÓN) ha dedicado en los últimos dos años una atención muy especial al estudio de la fina histología del páncreas, sobre todo del aparato insular, y por eso nos ha sido posible hacer un estudio muy detallado de este caso. He aquí por qué creemos que tiene un manifiesto valor el resultado negativo de la investigación histológica en este caso de segura diabetes, seguido bastante tiempo en nuestras clínicas.

HISTORIA DEL ENFERMO.

A. B., treinta y ocho años. Casado. Natural de Balafuente (Salamanca). Jornalero. Ingresó el 25-XI-44.

Desde hace tres o cuatro años viene notando con frecuencia cefaleas de localización frontal, que se le extienden de una a otra sien, y mareos con nublamiento de vista, sin sensación vertiginosa; paulatinamente ha perdido vista. Así continuó hasta hace un año, en que empezó a notar además de las molestias señaladas, polidipsia, poliuria y pérdida progresiva de peso. Fué a Salamanca a consultar, donde le analizaron la orina y le dijeron que tenía diabetes, hospitalizándole y poniéndole un régimen de alimentación, y no recuerda el número de unidades de insulina, con lo cual mejoró de todos sus trastornos y ganó algo de peso.

Con un régimen de alimentación e insulina se marchó a su pueblo, donde por falta unas veces de medios económicos, y otras por falta de alimentos señalados en el régimen, no pudo hacerlo de una manera precisa. Con frecuencia le salían granos gordos en el cuerpo con pus. Por las noches con frecuencia le daban calambres en los dedos de los pies y en los músculos de las pantorrillas, donde se le formaban como bolas y nudos. Notaba algunos hormigueos, tanto en extremidades superiores como en las inferiores, continuando con las cefaleas más frecuentes y la pérdida progresiva de vista. Comenzó nuevamente a adelgazar y sentía gran astenia; la boca la tenía seca y pastosa. Tuvo que abandonar el tratamiento por causas económicas, poniéndose de vez en cuando la insulina, pero sin seguir el régimen de alimentación marcado. Hace dos meses empezó a empeorar sensiblemente de toda la sintomatología señalada y además de una intensa astenia, comenzó con sequedad de boca, anorexia muy marcada y flojedad en las extremidades inferiores, que le dificultaba la marcha, porque con gran facilidad se le doblaban e incluso caía. No ha notado trastornos de la sensibilidad en las piernas ni en los brazos. Hace un mes la sequedad de boca se hizo muy patente, poniéndosele la boca muy seca y negra, y atribuyendo el enfermo estos trastornos a la insulina, dejó de ponérsela totalmente. A partir de entonces ha empeorado aún más, teniendo que abandonar el trabajo, tanto por la astenia y anorexia, como por la imposibilidad material de realizar sus faenas habituales. Ha adelgazado en estos últimos meses unos 11 kilos. Desde que se han exacerbado sus molestias nota que ve los objetos dobles con ambos ojos, pero con mayor intensidad con el derecho. Continúa con sus cefaleas. Le cae bien todo lo que come. No tiene vómitos. Va muy estreñido. No tos ni expectoración. No palpitaciones. Ligera sensación de opresión torácica retroesternal. Orina mucha cantidad, con algunos escozores al final de la micción.

Antecedentes familiares.—Padre muerto a los cincuenta y dos años, de gripe, en 1918. Madre muerta a los setenta y dos, de bronconeumonía. Ha tenido un aborto. Han sido 6 hermanos; uno muerto a los veintidós años de T. P.; otra muerta a los veintisiete años, epiléptica; uno muerto a los tres años, de meningitis. Los demás están sanos. No hay antecedentes diabéticos en la familia.

Antecedentes personales.—Tos ferina. A los trece años, fiebre tifoidea. Ninguna otra enfermedad. Ni infecciosas. Niega venéreas.

Exploración clínica.—Bien constituido. Muy desnutrido. Ausencia de pániculo adiposo total. Cara inexpresiva. Pequeñas telangiectasias en pómulos.

Piel muy seca y descamada en tercio superior de brazos, masas musculares disminuidas. Lengua seca, resquebrajada y pigmentada (negro parduzca en el centro). Boca sucia. Faltan muchas piezas, algunos raigones y caries. Faringe, bien.

Adenopatías pequeñas, como garbanzos, en axila derecha, rodaderas, no dolorosas y de consistencia normal.

Pulmones: algún estertor consonante en cara posterior del lado derecho.

Corazón: tonos puros, 83 pulsaciones rítmicas, presión arterial, 11,5 y 6,5.

Abdomen: nada anormal. Pares craneales normales. Sacudidas nistágmicas en ambas direcciones (sentido horizontal de la mirada).

Reflejos de miembros superiores: disminuidos los del tríceps y el resto normal. No hay signos de la serie piramidal. Abdominales, conservados. Se exploran con dificultad por estar el abdomen contraído.

Reflejos de miembros inferiores: abolición total de los rotulianos y aquileos. Plantar de ambos lados muy disminuido; el del lado derecho, casi abolido. No hay signos de la serie piramidal. No hay trastornos de la sensibilidad; sólo una hipoestesia táctil muy leve desde zona suprarrotuliana a la punta de los dedos igual y simétrica en ambos lados. Sensibilidad vibratoria normal. No hay ataxia ni Romberg. Columna vertebral normal a la percusión y carga.

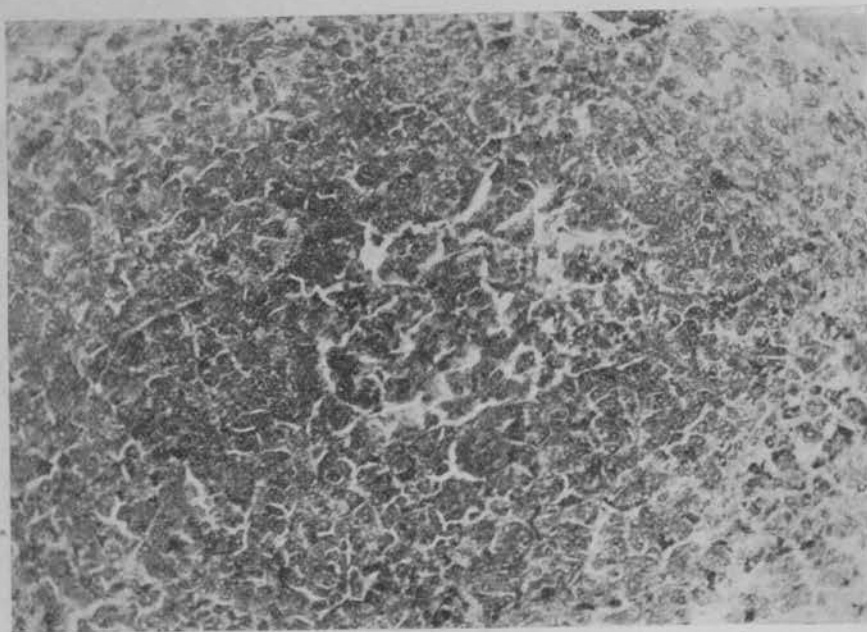


Fig. 1.

Radioscopia de pulmón: en la base derecha se aprecia una infiltración fibrocásica (se hace radiografía).

Análisis de sangre: normal, con 76 neutrófilos, de ellos 7 en cayado y V. de S. = 5,5.

Al ingreso en la sala tiene una glucosuria total de 62 gr. con una diuresis de 4 litros. Es tratado con 80 unidades de insulina, repartidas en tres tomas, y un régimen de 1.500 calorías, con 70 gr. de H. de C. Acetonuria.

A los cinco días de tratamiento baja la glucosuria total a 17 gr., con una diuresis que no llega a los 2 litros y 30 unidades de insulina en tres fracciones de 10 cada una.

Se le da un régimen de 2.300 calorías, con 55 de grasa, 125 de H. de C. y 84 proteínas. Y en esta situación, con las 30 unidades de insulina diarias, se queda con indicios de glucosa en la orina, y se le tiene una temporada en la clínica, durante la cual recupera sus fuerzas, aumenta bastante de peso (7,5 kg.) y se encuentra muy bien, por lo cual se le da de alta.

El 9-X-1945 vuelve a nuestro servicio en muy mala situación, que él atribuye al disgusto por la muerte de un hijo, pero en realidad ha abandonado su tratamiento insulínico y dietético; tose, tiene fiebre y ha tenido expectoración hemoptoica. Exhibe disnea acentuada, estado intenso de deshidratación, presión arterial 9/6,5 y fuerte olor acetónico.

Diario clínico.—9-X-45.—Ingresó muy deshidratado y con olor cetónico, se le ponen 2 litros de suero fisiológico y una alimentación de 200 gr. de frutas y 200 gramos de leche cuatro veces al día, con 120 unidades de insulina, repartidas en 4 dosis de 30.

10-X-45.—Glucosuria de 55 gramos por 1.000. Acetona +.

17-X-45.—Desde el día 12 tiene fiebre irregular hasta de 39,5°, está muy inapetente y no sigue bien el régimen, porque no le gusta la fruta. Se le auscultan roncus difusos y estertores y una condensación en base derecha con es-

tertores consonantes en zona infraclavicular izquierda. Tiene una glucosuria de 25 gr. Se trata de un brote agudo de una tuberculosis pulmonar antigua, y se le pone un régimen con 250 gramos de H. de C., 100 de proteínas y 80 de grasas, además de 3 litros de suero con 70 unidades de insulina repartidas en tres veces.

18-X-45.—Radioscopia de tórax: foco exudativo extenso en base derecha, nódulos caseosos, cavidad infraclavicular izquierda.

19-X-45.—No hay glucosuria ni cetonuria. Urea en sangre, 0,50 gramos por 1.000. Se le han puesto 3 litros de suero fisiológico. Continúa inapetente, T. A. 8,5.

20-X-45.—Se le reduce la insulina a 60 unidades diarias en tres veces. Calcio, Cebión, Cardiazol, Efedrina.

Cloro en sangre = 463,4 miligramos por 100, expresado en cloro, y 264,8 mgr. por 100 expresado en ClNa. Sodio en sangre, 2,990 miligramos por 1.000. El enfermo fallece.

ESTUDIO ANATOMOPATOLÓGICO.

En la autopsia se confirmaron las lesiones de tuberculosis pulmonar caseosa, con formaciones cavitarias que se habían visto en la clínica, evolución rápida y grave de lesiones antiguas que estaban larvadas, pero lo que interesa aquí es el hallazgo sobre el páncreas.

Este es extraído poco tiempo después de la muerte, en tamaño, peso, consistencia y aspecto completamente normal; no hay tubérculos ni ninguna lesión inflamatoria apreciable macroscópicamente. Es fijado en formol y cortado en parafina en cortes de 3 micr. de espesor, haciéndose las coloraciones por el método que es

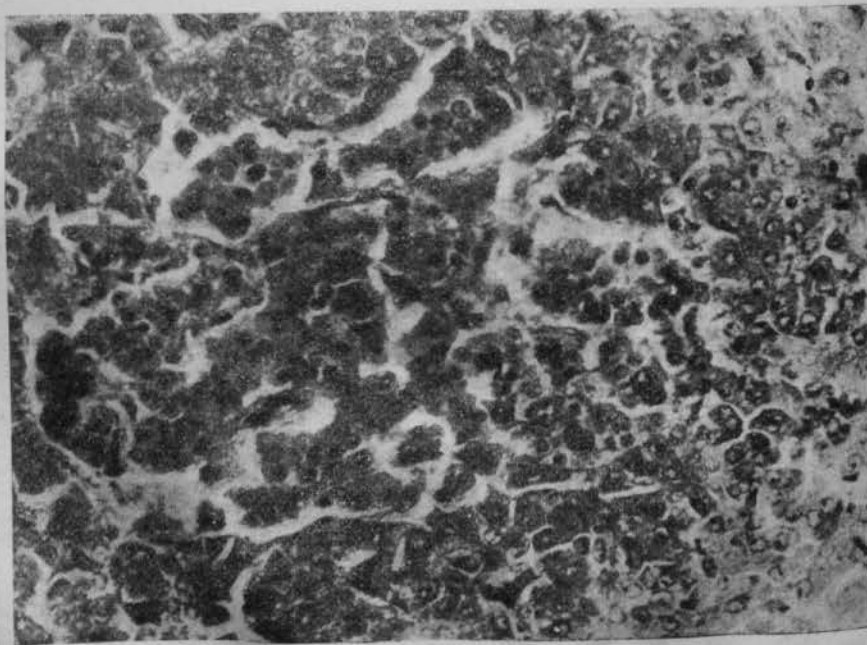


Fig. 2.

mejor a nuestro objeto, que es el de GOMORI^{15a}, a base de hematoxilina y floxina.

El estudio microscópico demuestra un páncreas absolutamente normal en lo que se refiere a la porción glandular, según se aprecia en la figura 1, en la cual a menor aumento para que se vea más extensión de campo se ve un islote y una zona glandular extensa; tanto uno como otra tienen un aspecto normal en absoluto, no viéndose signo alguno de inflamación ni sobreformación conjuntiva, encapsulación, etc. No hay, pues, fibrosis ni pancreatitis de ningún tipo. El número de insulas es absolutamente normal en comparación a los casos no diabéticos que hemos estudiado.

Las figuras 2 y 3 reproducen a mayor aumento la histología detacada de las insulas.

Los islotes tienen un tamaño y configuración absolutamente normales; la cápsula fibrosa que los rodea normalmente es fina y no visible en todo su perímetro. En cuanto a las células insulares, con este método se diferencian muy bien los dos tipos de células principales, las alfa con los gránulos teñidos en rojo, y las beta teñidas en azul. En este caso nuestro, en que, como decimos, ni hay disminución de islotes ni atrofia, ni fibrosis, tampoco hay esas alteraciones finas que han sido siempre el refugio de los defensores de la hipótesis pancreática; las células están en cantidad normal, con un aspecto rigurosamente normal, con sus granulaciones bien distintas y abundantes.

Solamente cabría pensar en una posible disminución de la proporción de células beta a las alfa, pensándose que las beta sean en las que se produzca la insulina. FERNER¹⁶ ha propuesto el estudio del cociente beta-alfa para juzgar de la intensidad incretina de la glándula; nosotros hemos estudiado este cociente en 8 islotes tomados al azar, con el resultado que se ve a continuación:

Islote	Cociente beta-alfa
1	1,6
2	1,5
3	1,1
4	1,2
5	0,6
6	1,1
7	1,1
8	0,8
Valor medio	1,1

Es cierto que se han solido señalar en los normales cocientes algo más altos; GOMORI^{15b}, en el recuento sobre páncreas normales, halla que el 66 por 100 de éstos arrojan cocientes entre 3 y 8, pero con una gran variabilidad, hallando en sujetos normales al lado de unos con cociente 6 otros con valor inferior a 1; según este autor tan experimentado, no se podrían basar nunca conclusiones sobre los valores de este cociente.

Lo esencial es que el número de células beta era en absoluto normal, y tanto éstas como las alfa tenían una irreprochable y absoluta normalidad.

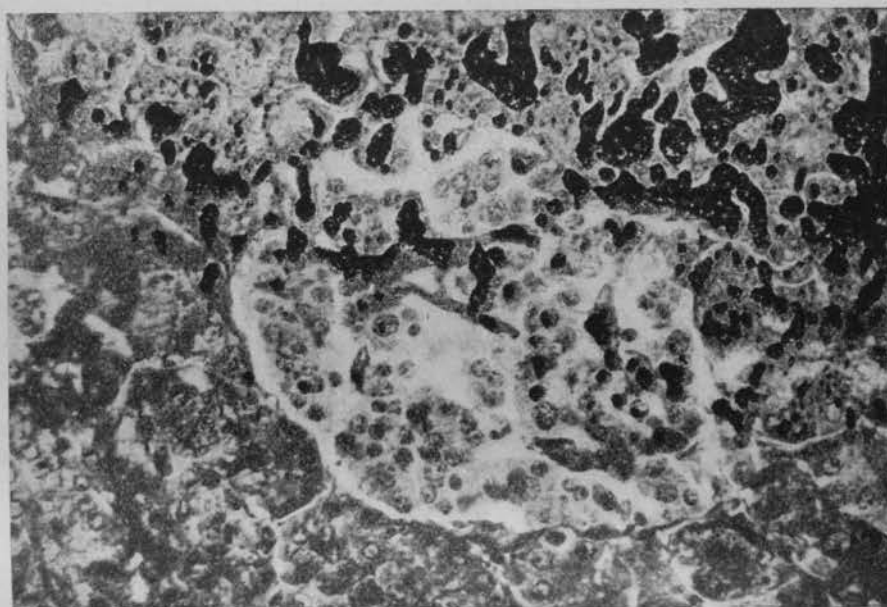


Fig. 3.

DISCUSIÓN.

Son ya numerosos los argumentos de orden clínico que hacen inaceptable la teoría pancreática de la diabetes humana, en el sentido de que una enfermedad primaria del páncreas origine sin más la diabetes. No es imposible que esto ocurra alguna vez; en las estadísticas amplias de otros autores se ven algunos casos, aunque sean poco frecuentes, en los cuales una fibrosis inflamatoria ha avanzado al tejido endocrino y anulado seguramente la función del páncreas. Nosotros hemos referido anteriormente una enferma que murió en coma en nuestra clínica, a pesar de las altas dosis de insulina, con el cuadro de una sepsis biliar por litiasis, en cuya autopsia además de la hepatocolecistitis supurada se encontró un páncreas reducido a un cordón fibroso, en el que se pudieron atisbar islotes conservados. Pero esta posibilidad es una gran rareza. Las lesiones pancreáticas de la diabetes humana son lo más a menudo lesiones finas, sutiles, o no existen en absoluto ni con el más severo criterio basado en el estudio con los mejores métodos diferenciales, como ocurrió en

este caso nuestro, en el 26 por 100 de los 484 casos estudiados por WARREN y en muchos de OGILVIE, etc.

Aquellos casos como éstos en los que no hay ninguna lesión, ni fina, en el páncreas, hay un número normal de islotes, éstos contienen abundantes células beta, y éstas tienen una granulación normal, es evidente que no son diabetes pancreáticas, y sin embargo clínicamente tenían el mismo comportamiento y la misma docilidad a la insulina que las que se reputan como pancreáticas; en este caso tampoco había ninguna alteración morfológica o constitucional ni disfunción endocrina que hiciera pensar en un tipo especial de diabetes como la de la acromegalia, el hipertiroidismo o el Cushing; por consiguiente, nos parece forzoso aceptar que puede el páncreas estar totalmente sano en casos de diabetes corriente, de la tenida habitualmente como pancreática.

¿Y en lo referente a los casos en que sí hay lesiones? ¿Indica esto que en ellos existe un verdadero origen pancreático? Las lesiones que habitualmente se encuentran son, como hemos dicho, de un tipo muy especial, que se limita a cambios en el aspecto histológico de las células, y electivamente de las células beta, lo cual indica que no es una degeneración, necrosis ni inflamación primaria, sino un aspecto funcional de las células, lo que está corroborado en primer término por poderse hallar también en sujetos normales y por numerosos resultados experimentales.

Efectivamente, en las experiencias de ALLEN, cuando a un perro se le ha hecho una pancreatectomía subtotal que no le hace diabético, se le suministran abundantes hidrocarbonados, se hace diabético, pero el residuo de páncreas que posee exhibe las alteraciones de degeneración hidrópica y de granulación de las células beta que se ven en los diabéticos; aquí, con toda claridad, se deduce que las lesiones pancreáticas son en realidad la expresión de una exigencia funcional anómala. Por otra parte, tal resto pancreático simultáneamente contiene menos insulina que el páncreas normal (v. HAIST¹⁷). La alteración pancreática es, pues, la consecuencia de un factor primero que, según BEST y colaboradores¹⁷, sería la hipoinsulinemia; al haber menos páncreas y darse más carbohidratos, de un lado hay menos insulina, y, de otro, se solicita más, teniendo que ser la consecuencia natural el descenso de la insulinemia, que obligaría al páncreas a trabajar en forma que se traduce por ese aspecto histológico; hay bastantes pruebas de que más bien tal factor es la misma hiperglucemia, según la tesis de LUKENS y colaboradores¹⁸, pero por el momento lo que nos interesa es hacer resaltar cómo las alteraciones estructurales del páncreas en la diabetes son en realidad aspectos morfológicos del modo como se desarrolla su función ante exigencias creadas por una alteración metabólica de origen extrapancreático. Es muy verosímil

que las células alfa y las beta no sean células distintas, sino estadios funcionales de un mismo elemento, siendo las granulaciones beta, insulina ya formada y las alfa una sustancia antecesora o insulina aún no madura (RODRÍGUEZ MIÑÓN¹⁹).

El problema de la diabetes se desplazaría en el sentido de averiguar de dónde procede y en virtud de qué, una mayor necesidad primaria de insulina; si en una anormalidad del proceso metabólico sobre el cual la insulina interviene, o si en la existencia de sustancias antagónicas de la insulina que exigen una mayor incremento de ésta para obtener una regulación suficiente. Desde el primer punto de vista es difícil aún hoy responder, cuando en realidad no sabemos sobre qué actúa ni cómo la insulina, pero es probable que el estudio sobre el metabolismo intermediario de los perros aloxánicos arroje una luz ulterior sobre este punto de partida de la diabetes humana, cuyo origen podría estar en una anormalidad metabólica en los tejidos y principalmente en los músculos. Sustancias antagónicas en la sangre de los diabéticos han sido reiteradamente halladas (v. LERMAN²⁰) y es posible que éstas sean anticuerpos o fermentos insulinolíticos (v. MIRSKY²¹).

En resumen, la diabetes humana puede no acompañarse de la menor alteración en el páncreas, o de alteraciones que, sin duda, no son la causa de la diabetes, sino la consecuencia, o sea, un síntoma más de la misma, expresión morfológica de una perturbación en la función por alteraciones extrapancreáticas primarias, cuyo conocimiento pertenece al futuro. Una cosa es que en términos finales, como decíamos en otro sitio^{3 a y 3 c}, en toda diabetes haya una insuficiencia de acción insulínica, y otra muy distinta es que haya una insuficiencia pancreática primaria por lesión de este órgano como causa de la diabetes.

RESUMEN.

Se comunica un caso de diabetes que murió de una afección intercurrente con el resultado del estudio histológico detallado del páncreas extraído precozmente, en el que se demuestra una absoluta normalidad del órgano. Con este motivo se hacen consideraciones en contra de la teoría pancreática de la diabetes humana.

BIBLIOGRAFIA

1. HIMSWORTH.—Lancet, 1, 127, 1936; Brit. Med. J., 1, 719, 1940.
2. MAURIAC.—En Aubertin y Traissac, La diabète sucrée. Ed. Masson, París, 1935.
3. JIMÉNEZ DÍAZ.—a) Anal. Inst. Inv. Med. y Clin. J. D., 1, 397, 1941; b) Idem, 1, 397, 1941; c) Leccs. clín. Med., t. III, 1940.
4. YOUNG.—Brit. Med. J., 2, 393, 1939; 2, 897, 1941, y J. Physiol., 100, 19 proc., 1942.
5. RICHARDSON y YOUNG.—Proc. Roy. Soc., 128, 153, 1940.
6. LUKENS y DOHAN.—Endocrinol., 30, 175, 1942.
7. OPIE.—Diseases of the pancreas. Filadelfia y Londres. Ed. Lippincott, 1910.
8. GELLERSTEDT.—Ziegler's Beitr., 100, 1938.
9. HEIBERG.—Die Krankheiten des Pankreas. Wiesbaden, ed. Bergann, 1914.
10. WARREN.—The pathology of the diabetes mellitus. Filadelfia. Lea & Febiger, 2.ª ed., 1933.

11. OGILVIE.—Edimb. med. J., 51, 460, 1944.
12. ROCKEY.—Ann. Surg., 118, 603, 1943.
13. BRUNSCHWIG.—The surgery of pancreatic tumors. San Luis, ed. Mosby, 1942.
14. GOLDNER y CLARK.—J. Clin. Endocrinol., 4, 194, 1944.
15. GOMORI.—Am. J. Path. a) 15, 497, 1939; y b) ídem, 17, 1941.
16. FERNER.—Virchow's Arch., 309, 1, 1942.
17. HAIST.—Physiol. Rev., 24, 409, 1944.
18. LUKENS, DOHAN y WOLLCOTT.—Endocrinol., 32, 475, 1943.
19. RODRÍGUEZ MIÑÓN.—Com. a la Acad. Med.-Quirurg. Madrid, 1946.
20. LERMAN.—Am. J. Med. Sci., 207, 374, 1944.
21. MIUSKY.—Am. J. Dig. Dis., 13, 130, 1946.
22. ROF y RODRÍGUEZ MIÑÓN.—REV. CLÍN. ESP., 6, 233, 1942.

SUMMARY

A careful histological study of the pancreas from a diabetic patient died as a consequence of an intercurrent illness is reported. The pancreas was absolutely normal. Some considerations are made against the pancreatic theory of human diabetes.

ZUSAMMENFASSUNG

Mitgeteilt wird ein Diabetesfall, der an einer interkurrenten Erkrankung starb. Das frühzeitig extrahierte Pankreas wurde eingehend histologisch untersucht, wobei eine totale Normalität des Organes nachgewiesen wurde. Auf dieser Basis werden Betrachtungen angestellt, die gegen die Pankreastheorie des menschlichen Diabetes sprechen.

RÉSUMÉ

On communique un cas de diabète qui mourut à cause d'une affection intercurrente avec le résultat de l'étude histologique détaillée du pancréas extirpé précocement, où il se démontre une normalité absolue de l'organe. A cette occasion on fait des considérations contre la théorie pancréatique de la diabète humaine.

LA DIABETES ALOXANICA EN EL PERRO

(IX Comunicación.)

Influencia de la vía de administración en la acción de la Aloxana.

J. C. DE OYA y F. GRANDE COVIÁN

Instituto de Investigaciones Médicas. Madrid. Director: Prof. C. JIMÉNEZ DÍAZ.

La rápida inactivación que experimenta la Aloxana al contacto con la sangre, que hemos estudiado anteriormente (GRANDE y OYA, 1945), debe verificarse también al contacto con otros tejidos orgánicos; pero siendo posible que la capacidad inactivadora de los distintos tejidos no sea igual, parece interesante realizar un estudio experimental del problema. La manera más inmediata de llevarlo a cabo sería, sin duda, la

incubación de los distintos tejidos con las soluciones de Aloxana, de la misma manera que se hizo con la sangre; pero este método ofrece otros inconvenientes, que aconsejaron por el momento la elección de otro camino. El método elegido consistió en la inyección de la Aloxana en distintos lugares del torrente circulatorio, a fin de poner de relieve la influencia ejercida por el paso de dicha sustancia a través de determinadas zonas del organismo, antes de penetrar en la circulación general. Este método constituye, por otra parte, en cierto modo, la continuación lógica de las experiencias de inyección directa en las arterias pancreáticas que han sido descritas en nuestra anterior comunicación (GRANDE, OYA y RODRÍGUEZ MIÑÓN, 1946).

Teniendo en cuenta la importancia de la musculatura, tanto por su significación cuantitativa, como por su participación en el metabolismo hidrocarbonado, nuestra atención se dirigió en primer lugar a establecer si el paso de la solución de Aloxana a través de un territorio muscular, antes de entrar en la circulación general, produce alguna alteración en la acción de dicha sustancia. Con este fin hemos comparado en una serie de perros normales el efecto de la administración de diferentes dosis de Aloxana inyectadas en la vena femoral y en la arteria femoral. En estas condiciones, la única diferencia es que la Aloxana pasa en un caso directamente a la circulación general, mientras que en el otro ha de circular previamente a través de la musculatura de la pata. Los resultados demostraron que la musculatura ejerce una evidente acción destructora de la Aloxana, y que para una dosis dada el efecto es mucho menor cuando se inyecta en la arteria femoral que cuando es inyectada en la vena.

Por otra parte, es posible que la llegada directa de la Aloxana a determinados órganos permita el desarrollo de su acción diabética en mejores condiciones, y a este respecto merecen recordarse aquí las investigaciones de HOUSSAY y colaboradores inyectando directamente en la porta, de las que los autores argentinos deducen la especial importancia del hígado para la acción de la Aloxana. Por esta razón hemos ensayado también el efecto de la inyección de Aloxana en otros segmentos del árbol circulatorio, tratando de establecer el papel de distintos órganos en la acción de dicha sustancia.

En la presente comunicación recogemos los resultados de estas experiencias, junto a algunas consideraciones acerca de los mismos.

METÓDICA.

Se han empleado los mismos métodos descritos en comunicaciones anteriores, inyectando en todos los casos solución de Aloxana al 3 por 100, recién preparada, en suero fisiológico.

Las inyecciones se practicaron con la misma velocidad, en la vena femoral y en la arteria del mismo nombre, y en la dirección de la corriente sanguínea. Las inyecciones en la porta se verificaron previa laparo-