

## ORIGINALES

### ULTERIORES INVESTIGACIONES ACERCA DEL PAPEL DEL RIÑON EN LA GENESIS DE LA DIABETES ALOXANICA

(*La potenciación del efecto de la aloxana por  
una nefropatía previa, uránica.*)

C. JIMÉNEZ DÍAZ, F. GRANDE y J. C. DE OYA

Instituto de Investigaciones Médicas. Sección de Fisiología.

Anteriormente<sup>1-2-3</sup> hemos comunicado resultados que hemos obtenido, demostrativos, a nuestro juicio, del papel que en la génesis de la diabetes aloxánica juega la lesión renal irrigada por este tóxico simultáneamente a otros posibles efectos. La demostración de nuestra tesis se basa esencialmente en los argumentos que siguen:

a) Si se mantienen pinzados los pedículos renales cuando se inyecta la aloxana y todo el tiempo que ésta persiste en la sangre, ningún perro de los así tratados contrae diabetes con dosis de 100 mgr. constantemente diabetógenas en los perros en los que la aloxana inyectada toma contacto con el riñón.

b) La extirpación de ambos riñones, previa a la inyección de la aloxana, determina que la acción diabetógena sea más violenta, pudiéndose obtener diabetes con dosis inferiores a la habitual, que no la producen en los animales que conservan intactos sus riñones.

c) Como argumento de valor menos decisivo, pero de cierta significación, señalamos el paralelismo relativamente regular existente entre la intensidad de la diabetes y la lesión renal, observada en nuestra amplia experiencia.

Las experiencias del grupo a) han sido confirmadas por HOUSSAY, también en el perro<sup>4</sup>; en cambio, en conejos y ratas, otros autores (GOLD<sup>5</sup>, DUFF WILSON y MAC MILLAN<sup>6</sup>, BRUECKMANN<sup>7</sup>) no las han confirmado; la diferencia de resultados con estos últimos autores podría ser debida a la diferencia de animales utilizados, pero, en todo caso, lo que podemos decir es que en los perros nuestro resultado es unívoco y constante, y que no halla explicación, como ha sugerido GOLD, por un reflejo a partir del hilio renal pinzado sobre la circulación pancreática, porque persiste aunque novocainicemos el pedículo previamente, y porque la fase hipoglucémica inicial se produce en los animales pinzados, aunque no se hagan luego diabéticos. Pero las del grupo b) son igualmente constantes y demostrativas para que creamos que no puede

haber duda acerca del papel importante que la lesión renal tiene en la diabetes aloxánica.

Es cierto que no es eso todo; un repaso atento de nuestros protocolos nos ha permitido ver<sup>8</sup> que, aunque el perro no se haga diabético, cuando la aloxana se inyectó con los pedículos renales pinzados, sí manifiesta una alteración glucémica precoz, la que llamamos reacción primaria hiper-hipoglucémica, y además con las sobrecargas de glucosa, aunque no se han hecho diabéticos, se advierte una cierta disminución de utilización por comparación a los perros normales. Nos parece natural deducir de ello que la aloxana produce, de una parte, una lesión renal, que juega un papel muy importante en la génesis de la diabetes, y simultáneamente otras acciones que afectan al metabolismo hidrocarbonado.

Seguramente la lesión renal no basta; ello se prueba por la falta de alteración fundamental de la glucemia en los animales nefrectomizados y en las lesiones renales aunque sean graves; es cierto que tóxicos renales, como el mismo uranio, pueden producir también glucosurias, como se ha demostrado repetidamente, aunque sin hiperglucemia (FRANCK<sup>9</sup>), pero hay que tener en cuenta que el uranio no limita su acción al riñón, sino que lesiona el hígado y otras vísceras y puede producir hiperglucemia en animales nefrectomizados (FLECKSEDER<sup>10</sup>), por lo cual su acción puede ser extrarrenal. Pero si no basta lo que parece, en cambio, evidente por las anteriores razones, es que es fundamental en la realización de la diabetes aloxánica, y que nuestros estudios anteriores revelan una participación del riñón en el metabolismo hidrocarbonado mucho más profunda de lo que anteriormente se había podido sospechar.

Con el objeto de obtener más datos alrededor de nuestros puntos de vista, hemos creído interesante provocar una lesión renal con uranio en una serie de perros y a continuación explorar si una dosis de aloxana que no produzca diabetes en el perro normal es capaz de determinarla en el que tiene sus riñones lesionados por el uranio.

### TÉCNICAS.

A una serie de perros normales se les inyectó por vía intramuscular una solución de nitrato de uranio al 0,3-0,4 por 100, a razón de 4 mgr. de la sal por kilogramo de peso, en una serie de ellos, y 3 mgr. en otros. La dosis de 4 mgr. irroga una nefropatía excesivamente grave por lo general, por cuya razón los animales en su mayor parte morían pronto, no permitiendo la segunda parte de la experiencia, en buenas condiciones; por eso en los siguientes, la dosis se redujo a 3 mgr. por kilogramo.

Los animales son estudiados durante un cierto tiempo, que consta en las tablas respectivas para cada caso, confirmando por los exámenes de orina y el valor de urea en la sangre la existencia de la lesión renal. Entonces, y cuando el estado general del animal era relativamente bueno, se procede a intoxcarlos con la aloxana mediante la inyección intravenosa de una dosis de 30 mgr. por kilogramo, que es constantemente bien tolerada y sin efecto diabetógeno por el perro normal. Seguidamente se observa en los días ulteriores la evolución de la glucemia y uremia, así como se instituyen pruebas de tolerancia para la glucosa.

Las determinaciones de glucosa se hicieron por el método de Shaffer-Hartmann, y las de urea por el de Barker. En cuanto a las pruebas de tolerancia para la glucosa se empleó el mismo proceder que en anteriores

trabajos, es decir, el suministro de 1 gr. de glucosa por kilogramo de peso, repetido a la hora, tomando sangre previamente y luego de media hora.

#### RESULTADOS OBTENIDOS.

Se ha realizado la experiencia completa, en sus dos partes, de modo satisfactorio en 9 perros, de los cuales los 338 y 339 habían recibido 4 mgr. y los restantes 3 mgr. de uranio por kilogramo. Los resultados se advierten en la tabla I.

TABLA I

GLICEMIAS Y UREMIAS (en miligramos por 100 c. c.) EN LOS PERROS URANICOS TRATADOS CON 30 mgr. DE ALOXANA POR KILOGRAMO DE PESO

| Días después | Perro 338 |     | Perro 339 |     | Perro 341 |     | Perro 345 |     | Perro 346 |     | Perro 353 |     | Perro 364 |     | Perro 365 |     | Perro 372 |     |
|--------------|-----------|-----|-----------|-----|-----------|-----|-----------|-----|-----------|-----|-----------|-----|-----------|-----|-----------|-----|-----------|-----|
|              | uranio    | G   | U         | G   | U         | G   | U         | G   | U         | G   | U         | G   | U         | G   | U         | G   | U         | G   |
| 1.....       | —         | —   | —         | —   | —         | —   | 66        | 85  | —         | 83  | 73        | 35  | 83        | 56  | 73        | 97  | —         | —   |
| 2.....       | 60        | 224 | 60        | 34  | 90        | 234 | —         | —   | —         | —   | 70        | 36  | —         | —   | —         | —   | 80        | 119 |
| 3.....       | 63        | 310 | 56        | 132 | 83        | 125 | 70        | 204 | 60        | 92  | 46        | 79  | 86        | 104 | 70        | 195 | —         | 98  |
| 4.....       | —         | —   | —         | —   | 73        | 102 | 73        | 136 | 86        | 95  | —         | —   | 90        | 206 | 66        | 297 | 83        | 180 |
| 5.....       | 63        | 364 | 80        | 195 | 93        | 125 | 73        | 342 | 103       | 270 | —         | —   | 90        | 282 | 70        | 290 | —         | —   |
| 6.....       | 86        | —   | 83        | —   | —         | —   | 66        | 415 | 86        | 286 | —         | —   | 93        | 288 | 90        | 346 | —         | —   |
| 7.....       | 86        | 400 | 80        | 310 | 93        | 370 | 76        | 410 | 83        | 410 | 83        | 126 | —         | —   | —         | —   | 86        | 620 |
| 9.....       | —         | —   | —         | —   | —         | —   | —         | —   | —         | —   | 70        | 99  | —         | —   | —         | —   | —         | —   |
| 10.....      | —         | —   | —         | —   | 80        | 415 | 73        | 197 | 73        | 286 | 70        | 106 | —         | —   | —         | —   | —         | —   |
| Días después | Perro 338 |     | Perro 339 |     | Perro 341 |     | Perro 345 |     | Perro 346 |     | Perro 353 |     | Perro 364 |     | Perro 365 |     | Perro 372 |     |
|              | aloxana   | G   | U         | G   | U         | G   | U         | G   | U         | G   | U         | G   | U         | G   | U         | G   | U         | G   |
| 1.....       | 106       | 510 | 96        | 368 | 150       | 310 | 83        | 314 | 250       | 310 | —         | —   | 93        | 276 | 386       | 442 | 86        | 520 |
| 2.....       | 83        | 510 | 126       | 375 | 93        | 375 | +         | —   | 190       | 208 | —         | —   | 100       | 280 | —         | —   | 83        | 500 |
| 3.....       | 123       | 460 | 120       | 410 | 120       | 400 | —         | —   | 290       | 308 | 90        | 298 | —         | —   | 473       | 475 | 93        | 460 |
| 4.....       | —         | —   | —         | —   | —         | —   | —         | —   | 226       | 241 | 130       | —   | 106       | 170 | +         | —   | 90        | 370 |
| 5.....       | 103       | 525 | 110       | 450 | 125       | 475 | —         | —   | 416       | 300 | 90        | 285 | 86        | 119 | —         | —   | 86        | 367 |
| 6.....       | 180       | 625 | 443       | 590 | 230       | —   | —         | —   | 966       | 420 | 80        | 298 | 86        | 110 | —         | —   | —         | —   |
| 7.....       | 336       | 670 | +         | +   | —         | —   | —         | —   | +         | 86  | 308       | 70  | 85        | —   | —         | 86  | 212       | —   |
| 8.....       | —         | —   | —         | —   | —         | —   | —         | —   | —         | —   | —         | 90  | 91        | —   | —         | 86  | 219       | —   |
| 9.....       | —         | —   | —         | —   | —         | —   | —         | —   | —         | 87  | 278       | 66  | 200       | —   | —         | 110 | 194       | —   |
| 10.....      | —         | —   | —         | —   | —         | —   | —         | —   | —         | —   | 63        | 202 | —         | —   | 73        | —   | —         | —   |

G, glucemia. U, uremia. Las cruces indican el día de la muerte del animal.

En la primera parte de la tabla, correspondiente al primer período de la experiencia, se advierte que el uranio no produjo en ningún caso una modificación ostensible en la glucemia, al paso que los valores de urea se aumentan bastante en todos menos en uno (353). Es interesante recalcar aquí que en los animales en que la urea aumenta bastante, probando que se ha producido una violenta lesión renal, como en los 338, 345, 365 y 372, sin embargo, no varía la glucemia, demostrándose con ello, como ya habíamos supuesto anteriormente, que la lesión renal por sí no produce trastorno diabético o hiperglucemia.

En la segunda parte, después de la intoxicación con la dosis baja de 30 mgr. de aloxana, se ve aparecer una hiperglucemia progresiva; si exceptuamos el animal 345, que muere al siguiente día de la aloxana, de los 8 perros restantes, en 5 se observa una hiperglucemia intensa, que permite concluir que estos animales son diabéticos.

Una serie de otros 4 animales fueron intoxicados solamente con uranio, y en ellos, aunque algunos mueren en uremia y todos tienen una elevación de urea en la sangre, no se altera su glucemia. Esto puede verse en la tabla II.

TABLA II

GLICEMIA Y UREMIA (en miligramos por 100 c. c.) EN LOS PERROS INYECTADOS SOLAMENTE CON URANIO

| Días después del uranio | Perro 340 |     | Perro 342 |     | Perro 347 |     | Perro 348 |     |
|-------------------------|-----------|-----|-----------|-----|-----------|-----|-----------|-----|
|                         | G         | U   | G         | U   | G         | U   | G         | U   |
| Antes uranio .....      | 63        | 71  | 103       | 32  | —         | —   | —         | —   |
| 1 .....                 | —         | —   | 63        | 66  | 70        | 50  | 73        | 47  |
| 2 .....                 | 63        | 232 | 50        | 116 | 63        | 61  | 80        | 101 |
| 3 .....                 | 60        | 335 | 66        | 186 | 63        | 87  | 63        | 164 |
| 4 .....                 | —         | —   | 70        | 298 | 86        | 128 | 66        | 104 |
| 5 .....                 | 76        | 435 | 100       | 390 | 50        | 185 | 60        | 188 |
| 6 .....                 | 70        | 571 | —         | —   | 80        | 228 | 70        | 309 |
| 7 .....                 | 76        | 565 | 110       | 545 | —         | —   | —         | —   |
| 8 .....                 | 73        | 535 | 103       | +   | 100       | 390 | —         | —   |
| 9 .....                 | 130       | +   | —         | —   | 103       | +   | 93        | +   |
|                         |           |     |           |     |           |     |           | 420 |

G, glicemia. U, uremia. Las cruces indican el día de la muerte del animal. Los perros 340 y 342 recibieron 4 mgr. de nitrato de uranio por kilogramo, y los perros 347 y 348 recibieron 3 mgr. de la misma sal de uranio por kilogramo.

Las pruebas de tolerancia hidrocarbonada en los animales intoxicados sucesivamente con uranio y con aloxana, realizadas en la forma expuesta, dieron los resultados que se observan en la tabla III.

TABLA III

PRUEBAS DE SOBRECARGA DE GLICOSA EN PERROS TRATADOS CON URANIO Y ALOXANA

a) *Después del uranio, y antes de la aloxana.*

| Perro núm. | Antes glicosa | GLICEMIAS. Mgr. por 100 c. c. |     |     |     |
|------------|---------------|-------------------------------|-----|-----|-----|
|            |               | 30                            | 60  | 90  | 120 |
| 341.....   | 80            | 136                           | 93  | 100 | 80  |
| 353.....   | 73            | 90                            | 126 | 126 | 113 |
| 364.....   | 90            | 170                           | 203 | 210 | 170 |
| 365.....   | 60            | 106                           | 73  | 103 | 90  |
| 372.....   | 86            | 150                           | 123 | 120 | 133 |

b) *Después de la aloxana (30 mgr. por kilogramo).*

| Perro núm. | Antes glicosa | GLICEMIAS. Mgr. por 100 c. c. |     |     |     |
|------------|---------------|-------------------------------|-----|-----|-----|
|            |               | 30                            | 60  | 90  | 120 |
| 338.....   | 103           | 160                           | 153 | 233 | 263 |
| 339.....   | 110           | 393                           | 390 | 403 | 483 |
| 341.....   | 230           | 296                           | 323 | 336 | 413 |
| 346.....   | 236           | 390                           | 450 | —   | 478 |
| 353.....   | 120           | 150                           | 143 | 193 | 186 |
| 364.....   | 93            | 136                           | 170 | 193 | 236 |
| 372.....   | 103           | 123                           | 130 | 160 | 136 |

Antes de la aloxana, cuando solamente son animales con una nefropatía uránica, como se ve, la tolerancia para la glucosa es normal; en cambio, en los 7 animales en que después de la

intoxicación pudo hacerse la prueba se obtienen curvas francamente diabéticas en 5, que son 4 de los 5 diabéticos (el otro, evidentemente diabético, es en el que no se pudo hacer la prueba), y uno, el 364, que aunque no tenía hiperglucemia en ayunas mostraba una respuesta diabética, aunque atenuada. En suma, de los 8 animales, 5 se hicieron diabéticos, y uno mostró una situación diabética atenuada. En dos puede considerarse la experiencia de resultado negativo.

Esta misma dosis de aloxana, de 30 mgr. por kilogramo, cuando se inyecta en animales no previamente afectos del riñón, no produce, en cambio, diabetes ni hiperglucemia en ayunas en ninguno de los casos, y solamente cuando se estudia en ellos la tolerancia para la glucosa se ve en dos entre 5 animales una curva de tendencia a elevarse, pero ligeramente. Todo ello se ve en la tabla IV.

TABLA IV

PRUEBAS DE SOBRECARGA DE GLICOSA EN PERROS TRATADOS CON 30 MGR. DE ALOXANA POR KILO

| Perro núm. | Antes glicosa | GLICEMIAS. Mgr. por 100 c. c. |     |     |     |
|------------|---------------|-------------------------------|-----|-----|-----|
|            |               | 30                            | 60  | 90  | 120 |
| 206.....   | 93            | 140                           | 110 | 150 | 140 |
| 211.....   | 77            | 120                           | 143 | 167 | 170 |
| 223.....   | 97            | 127                           | 167 | 223 | 263 |
| 224.....   | 103           | 150                           | 230 | 227 | 283 |
| 368.....   | 106           | 116                           | 120 | 166 | 156 |
| MEDIA..... | 95            | 130                           | 154 | 186 | 200 |

Reuniendo ahora en la tabla V los valores medios de los animales que recibieron solamente uranio, solamente aloxana o ambas cosas, se ve con toda claridad la diferencia.

TABLA V

PRUEBAS DE SOBRECARGA DE GLICOSA. VALORES MEDIOS DE CADA GRUPO

| Grupo          | N.º de animales | Basal | GLICEMIAS. Mgr. por 100 c. c. |      |      |      |     |
|----------------|-----------------|-------|-------------------------------|------|------|------|-----|
|                |                 |       | Después de la sobrecarga      | 30   | 60   | 90   | 120 |
| Uranio.....    | 5               | 0,78  | 1,30                          | 1,29 | 1,34 | 1,17 |     |
| Aloxana.....   | 5               | 0,95  | 1,30                          | 1,54 | 1,86 | 2,00 |     |
| Uran. y alox.. | 7               | 1,42  | 2,35                          | 2,51 | 2,53 | 3,30 |     |

## COMENTARIOS.

Estos estudios demuestran, como se ha visto, que la inyección de dosis de aloxana que no producen diabetes, y que solamente irrogan una pequeña disminución de la velocidad de utilización de glucosa, en las sobrecargas, produce cuando se inyecta a animales previamente intoxicados por el uranio, que tienen una nefropatía con insuficiencia renal, pero sin alteración en el metabolismo hidrocarbonado, una auténtica diabetes, en ocasiones muy intensa.

No se puede pensar que se trate de la sumación de dos tóxicos ambos diabetógenos, puesto que los animales uránicos antes de inyectárselos la aloxana tenían un metabolismo hidrocarbonado normal y una perfecta normalidad en la prueba de sobrecarga; por consiguiente, no es sumación del efecto del uranio, sino sumación de la lesión renal lo que permite que la aloxana en dosis bajas irrogue una diabetes en estos perros.

Por otra parte, nosotros creemos que se advierte un paralelismo indudable entre la intensidad de la diabetes producida por esas bajas dosis de aloxana y la intensidad de la lesión renal. En efecto, de los 8 animales, se hacen más diabéticos aquellos que tienen más alta la uremia o en los que ésta tiene un carácter progresivo, indicando que la nefropatía sigue activa y en progreso. Hay 3 que no se hacen propiamente diabéticos, y todos ellos tienen uremias inferiores a los que se hacen diabéticos, pero además en los tres se ve que la uremia ha tenido grados más altos antes y está en regresión, en tanto que los 5 diabéticos muestran una uremia siempre creciente; es natural que infiramos de esto que en los que se hicieron diabéticos la nefropatía era lo bastante profunda y además no tenía ninguna tendencia a remitir, y, en cambio, los no diabéticos tenían una nefropatía menos intensa, que iba remitiendo. Es muy difícil en experiencias biológicas pretender que la misma dosis de uranio por kilogramo produjera exactamente el mismo grado de lesión renal, y, por consiguiente, basta con los datos señalados para aceptar que el que se hagan o no diabéticos depende de la pre-existencia de una lesión renal de suficiente intensidad. Es posible que existan otras variables, por ejemplo, tiempo

transcurrido de una a otra intoxicación, pero en nuestros protocolos no vemos influencia de este factor ni de otro que no sea el señalado de intensidad y actividad de la lesión renal.

Naturalmente que estos datos solos podrían no bastar para demostrar la importancia del papel del riñón en la génesis de la diabetes aloxánica, pero, en cambio, creemos que tienen un considerable valor para confirmar los argumentos que antes exhibimos en su demostración, y en su conjunto podemos decir que todo confirma la importancia fundamental de la lesión renal en la producción de diabetes por aloxana, aunque evidentemente no sea esto solo, sino que a la lesión renal se suma algo más, que tiene que seguir siendo investigado. Simultáneamente podemos decir que en los diferentes tipos de experiencias que hemos ido realizando y publicando para confirmar o no nuestra tesis, no hemos hallado todavía nada que se oponga a nuestra interpretación.

## RESUMEN.

Los autores demuestran que dosis no diabetógenas en perros normales, de aloxana (30 miligramos por kilogramo de peso) producen franca diabetes cuando son inyectadas a perros que previamente habían sido tratados con uranio, contrayendo una insuficiencia renal progresiva, sin alteración del metabolismo hidrocarbonado.

Estas experiencias confirman otras anteriormente publicadas y contribuyen a demostrar la importancia de la lesión renal en la producción de la diabetes por la aloxana, aunque sea evidente que la aloxana, además de la lesión renal, tiene otras acciones en el metabolismo, que necesitan seguir siendo estudiadas.

## BIBLIOGRAFIA

1. JIMÉNEZ DÍAZ, OYA y GRANDE.—Rev. Clin. Esp., 21, 328. 1946.
2. JIMÉNEZ DÍAZ, GRANDE y OYA.—Nature, 158, 589, 1946.
3. JIMÉNEZ DÍAZ, GRANDE y OYA.—Bull. Inst. Med. Res. Univ. Madrid, 1, 35, 1948.
4. GOLD.—Nature, 159, 574, 1947.
5. DUFF, WILSON y MAC MILLAN.—Nature, 159, 575, 1947.
6. HOUSSAY.—XVII Internat. Congr. of Physiol. Oxford, 1947.
7. BRUECKMAN.—Comunicación personal.
8. Cits. en SOLLMANN.—A Manual of Pharmacology V. ed. 1936, ed. Saunders.

## SUMMARY

The authors demonstrate that non-diabetogenic doses of alloxan (30 mg. per kg. of body weight) in normal dogs, bring about diabetes when they are injected into dogs previously treated with uranium. A progressive renal insufficiency supervenes without disorders of the carbohydrate metabolism.

Formerly published experiments are confirmed by these which stress the importance of the renal lesion in the production of alloxanic diabetes. Besides the renal lesion, it is nevertheless obvious that alloxan has other effects upon the metabolism which must undergo further study.

## ZUSAMMENFASSUNG

Man zeigt, dass wenn man normalen Hunden keine Diabetes erzeugenden Aloxanmengen (30 mg pro kg Körpergewicht) injiziert, so doch ein einwandfreier Diabetes auftritt, wenn diese Hunde vorher mit Uran behandelt worden waren und so eine progressive Niereninsuffizienz entstanden war ohne gleichzeitige Veränderung des Kohlehydratstoffwechsels.

Die Experimente bestätigen andere, bereits veröffentlichte und zeigen, wie wichtig die Nierenbeschädigung ist, wenn man einen Aloxanabetes erzeugen will, wenn auch ganz klar ist, dass das Aloxan noch andere Wirkungen auf den Stoffwechsel hat, die noch weiter untersucht werden müssen.

## RÉSUMÉ

Les auteurs démontrent que des doses non diabétogènes chez des chiens normaux d'aloxane (30 mgrs. p. Kg. de poids) produisent une franche diabète lorsqu'elles sont injectées chez des chiens qui avaient été traités au préalable avec de l'uranium, contractant une insuffisance rénale progressive, sans altération du métabolisme hydrocarbonné.

Ces expériences confirment d'autres publiées auparavant et qui contribuent à démontrer l'importance de la lésion rénale dans la production de la diabète par aloxane, bien qu'il soit évident que l'aloxane en outre de la lésion rénale a d'autres actions dans le métabolisme qui doivent continuer à être étudiées.

LA FUNCION RENAL Y LA REGULACION  
DE LA GLUCEMIA

## II

C. JIMÉNEZ DÍAZ y J. SOUTO CANDEIRA

Instituto de Investigaciones Médicas de la Universidad de Madrid. Director: Prof. C. JIMÉNEZ DÍAZ. Sección de Fisiología.

Anteriormente<sup>1</sup> hemos publicado nuestros primeros resultados investigando la cuestión enunciada, en los que demostrábamos en perros, en circunstancias basales, una mayor glucemia en la vena que en la arteria renal, y en ratas cómo la nefrectomía hace a estos animales más sensibles para dosis de insulina, bien toleradas por los testigos; de todo ello concluimos sobre la intervención del riñón en el mantenimiento de la glucemia y seguramente en otros aspectos del metabolismo hidrocarbonado.

Durante este año hemos continuado nuestras investigaciones, realizándose todas en perros para así poder estudiar mejor el segundo fenómeno siguiendo las evoluciones de la glucemia; el presente artículo tiene por objeto exponer los resultados que hemos alcanzado en una serie de experiencias realizadas.

## I.—RESISTENCIA A LAS VARIACIONES GLUCÉMICAS Y CAMBIOS DE REACCIÓN A LA INSULINA EN LOS PERROS NEFRECTOMIZADOS.

Este grupo de estudios se ha realizado sobre siete perros adultos, a los cuales se les ha hecho previamente la inyección intravenosa de una unidad intravenosa de insulina por kilogramo de peso estudiando el curso de la glucemia; en el momento del acmé de la hipoglucemia se les pone una inyección intravenosa de 2 gr. de glucosa por kilogramo de peso, y se sigue también la evolución de la curva glucémica. Se anotan, naturalmente, los fenómenos ostensibles que el animal presente. A este mismo animal, a continuación, se le hace la nefrectomía bilateral con anestesia local, y a las veinticuatro horas se repite la experiencia anterior insulina-glucosa para estudiar las variaciones que se presentaran.

En el cuadro I se ven reunidos, y en síntesis, los datos que en estas experiencias se obtuvieron.

En resumen, ninguno de los animales presentó fenómenos de hipoglucemia con la dosis empleada, en el período previo, pero la misma dosis al siguiente día, después de la nefrectomía, produjo la muerte en hipoglucemia en 5, y los otros 2 presentaron un cuadro equivalente, que es vencido con la inyección intravenosa de glucosa. Constantemente, por tanto, los animales, a las veinticuatro horas de la nefrectomía, tienen una susceptibilidad frente a la insulina, que no tenían previamente. No se puede decir que las hipoglucemias registradas sean más intensas después de la nefrectomía, pero sí, en cambio, que el animal no tiene cuando le faltan los riñones la misma tolerancia frente a ellas que antes mostraba.

A continuación hemos querido averiguar si a las cuarenta y ocho horas de la nefrectomía los fenómenos eran los mismos o existía un diferente comportamiento, y a este respecto hemos instituido las mismas experiencia en otros tres perros, pero haciendo la segunda parte a los dos días de la extirpación renal. Los datos se reúnen en el cuadro II.

El fenómeno se confirma totalmente, como vemos, en los animales a las cuarenta y ocho horas; se ve en un caso este fenómeno, que se presentó ya en dos perros de la serie anterior: que el animal restaurado por la inyección de glucosa puede caer ulteriormente en nueva hipoglucemia que aparece espontáneamente; algo similar a lo que es bien conocido que ocurre en el perro totalmente hepatectomizado.