

ANALES DE LA FACULTAD DE MEDICINA

TOMO XXXI Nº 2

LIMA, SEGUNDO TRIMESTRE DE 1948

HOMENAJE AL PROFESOR BERNARDO A. HOUSSAY

Discurso de orden pronunciado por el catedrático de Fisiología Humana, Dr. Darío Acevedo, en la sesión solemne de la Facultad de Medicina, de 27 de febrero de 1948, en que se incorporó al Dr. Bernardo A. Houssay como catedrático honorario de las Facultades de Medicina y de Ciencias de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos.

Honor inmerecido me confieren la Facultad de Medicina y la Facultad de Ciencias de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos, otorgándome su representación para saludar al sabio investigador argentino BERNARDO A. HOUSSAY, en esta memorable e histórica sesión en la que va a recibir el título de Catedrático Honorario de ambas Facultades, nuevo y merecido homenaje que se tributa por sus notables investigaciones en el campo de la Fisiología y de la Endocrinología.

La personalidad científica del Profesor BERNARDO A. HOUSSAY es ampliamente conocida.

El insigne investigador nació el 10 de abril de 1887. Después de notables estudios universitarios, recibió primero en 1904 el título de Farmacéutico y en 1911, el de Doctor en Medicina de la Facultad de Ciencias Médicas de Buenos Aires.

Desde 1910 hasta el año de 1919, regentó la Cátedra de Fisiología en la Facultad de Agronomía y Veterinaria. Ese mismo año, ocupó la Cátedra de Fisiología en la Facultad de Ciencias Médicas de Buenos Aires, fundando en 1920, el Instituto de Fisiología, del cual fué su Director titular hasta el año 1946, fecha en la que se apartó de las actividades universitarias, siendo nombrado Director del Instituto de Biología y Medicina Experimental de Buenos Aires, Institución privada, dedicada exclusivamente a fines de investigación científica.

Investigador original, de recia personalidad, y notable maestro, BERNARDO A. HOUSSAY, comprendió claramente que el rol principal de una Universidad moderna es la investigación científica, sin excesiva preocupación por la enseñanza profesional.

El tipo de Universidad moderna según HOUSSAY, es la Universidad privada, sin intervención del Estado, con amplios recursos económicos y con profesores y alumnos que dediquen todo su tiempo a la Universidad, cuya actividad principal debe ser la investigación y, secundariamente, la preparación profesional.

Comprendiéndolo así, el Profesor HOUSSAY, como Director del Instituto de Fisiología de Buenos Aires y como titular de la cátedra, ha realizado una fecunda e incesante labor de investigación científica original, que continúa, desde 1946, como Director del Instituto de Biología y Medicina Experimental de Buenos Aires.

Para realizar su extraordinaria obra científica, el Profesor HOUSSAY ha debido vencer grandes dificultades, luchando contra la incompreensión, la indiferencia de un medio, al principio, no habituado a la investigación y la escasez de recursos económicos y materiales, pero todos los obstáculos fueron vencidos, con ese espíritu indomable, propio de los hombres superiores que viven al servicio de la ciencia y de la humanidad. En esta obra admirable, es justo destacar a los colaboradores del Profesor HOUSSAY, quienes, imitando a su maestro, han demostrado espíritu investigador, capacidad, dedicación al trabajo y desinterés, que merecen el más grande elogio.

Es prácticamente imposible analizar, en apretada síntesis, todos los trabajos de investigación científica del Profesor HOUSSAY, y sus colaboradores, referentes a problemas de Biología, Fisiología, Farmacología y Medicina Experimental.

Por su originalidad e importancia destacan, de modo preferente, las investigaciones del Profesor HOUSSAY sobre la función del lóbulo anterior de la hipófisis en el metabolismo de los hidratos de carbono y la diabetes experimental. Es a estos trabajos originales a los que vamos a referirnos en forma exclusiva, trabajos de tanto valor científico que, por ellos, el Profesor HOUSSAY ha merecido el Premio Nobel de 1947, distinción de extraordinaria significación, otorgada por primera vez a un hombre de ciencia sudamericano.

FUNCIÓN DEL LÓBULO ANTERIOR DE LA HIPOFISIS EN EL METABOLISMO DE LOS HIDRATOS DE CARBONO

1) La función del lóbulo anterior de la hipófisis en el metabolismo de los hidratos de carbono y, por lo tanto, su acción diabética, es de conocimiento relativamente reciente, correspondiendo al Profesor BERNARDO A. HOUSSAY el mérito indiscutible de haberla demostrado, mediante una serie de experimentos fundamentales.

2) HOUSSAY y MAGENTA (1924-1929) constataron que la extirpación del lóbulo anterior de la hipófisis determina hipersensibilidad a la insulina, efecto que desaparece y se convierte en resistencia a la insulina, mediante la implantación subcutánea de lóbulo anterior de la hipófisis (HOUSSAY y POTICK en 1929).

3) HOUSSAY y BIASOTTI en 1930, demostraron que en el sapo la extirpación del lóbulo anterior de la hipófisis atenúa los síntomas de la diabetes experimental, inducida por pancreatomecía total.

4) Los mismos autores constataron que en el sapo pancreatomecizado o hipofisectomizado, se restablece la severidad del cuadro diabético mediante la implantación subcutánea de antehipófisis.

5) La atenuación de la diabetes experimental mediante la hipofisectomía fué confirmada después por HOUSSAY y BIASOTTI en el perro y por otros investigadores en diversas especies.

6) Los animales sin páncreas y sin antehipófisis o animales de HOUSSAY, presentan características importantes:

- a) Reducción de la hiperglicemia.
- b) Ausencia de glucosuria y de cuerpos cetónicos en la sangre y en la orina.
- c) Pérdida de peso menos acelerada y mayor supervivencia que los perros pancreatomecizados.
- d) El test de tolerancia a la glucosa no es normal, traduciendo atenuación del cuadro diabético.
- e) La ingestión de glucosa eleva el cociente respiratorio, aunque dichos animales consumen menos glucosa que los testigos normales.

- f) Disminución de la excreción del nitrógeno urinario (menor desintegración de proteínas).
- g) Crisis de hipoglicemia durante el ayuno.

7) La acción diabetógena provocada por la inyección de extracto de lóbulo anterior de la hipófisis fué demostrada, a partir de 1932, por tres grupos de investigadores: por EVANS y colaboradores, de California; por BAUMAN y MARINE, de New York; por HOUSSAY y colaboradores, de Buenos Aires.

En realidad, dicha acción diabetógena, fué señalada y descubierta por HOUSSAY y BIASOTTI en 1930, al comprobar que la implantación subcutánea de antehipófisis intensifica la severidad del cuadro diabético en el sapo pancreatetectomizado e hipofisectomizado.

8) Las inyecciones de extracto de lóbulo anterior de la hipófisis, con acción diabetógena, producen dos formas de diabetes experimental: diabetes hipofisaria y diabetes metahipofisaria.

DIABETES HIPOFISARIA

1) La diabetes hipofisaria es de carácter temporal, se manifiesta a los pocos días de inyectar el extracto y desaparece rápidamente al suspenderse la administración de éste.

2) La inyección intraperitoneal de extracto de lóbulo anterior de la hipófisis produce en el perro, al cabo de dos a cuatro días un síndrome de diabetes hipofisaria, traducido por: hiperglicemia, glucosuria, cetonemia, hiperlipemia, hígado graso y resistencia a la insulina.

3) Después de varias inyecciones, se producen lesiones del páncreas insular, con pérdida de las granulaciones, degeneración hidrópica, y pycnosis de las células beta, reduciéndose la secreción de insulina. Dichas lesiones son transitorias y desaparecen al cesar la inyección del extracto.

4) La acción diabetógena del extracto de lóbulo anterior de la hipófisis presenta diversas características, bien precisadas por HOUSSAY:

- a) Es termolábil, desapareciendo rápidamente a la temperatura ambiente, por lo cual se conserva a una temperatura próxima a 0°C.

- b) Varía según las especies, siendo máxima en el perro, menor en la rata y nula en el sapo, excepto si se reduce el páncreas quirúrgicamente.
- c) Sólo se provoca intensamente en el animal alimentado con hidratos de carbono, siendo nula en el ayuno.
- d) Es ineficaz en el animal hepatectomizado.
- e) Se manifiesta en el animal sin páncreas y también en el adrenalectomizado.
- f) Produce gran resistencia a la insulina.
- g) Se intensifica cuando el páncreas se reduce quirúrgicamente.

5) La diabetes hipofisaria es inicialmente una diabetes extrapancreática. Es probable que el extracto de antehipófisis determine primero sobreproducción de glucosa por el hígado y disminución de su consumo, provocando después lesiones de las células beta del páncreas endócrino, con reducción de la secreción de insulina.

DIABETES METAHIPOFISARIA

1) La diabetes metahipofisaria es una diabetes permanente producida por inyecciones repetidas de extracto de lóbulo anterior de la hipófisis, que determinan lesiones destructivas irreversibles del páncreas endócrino, con desintegración y desaparición de las células beta y falta de producción de insulina.

2) La diabetes metahipofisaria fué obtenida experimentalmente por HOUSSAY y RIETTI en 1932 en perros con páncreas reducido y por YOUNG en 1937 en perros normales, con páncreas completo.

3) La diabetes metahipofisaria o diabetes de Young tiene todas las características de la diabetes pancreática, presentando marcada resistencia a la insulina.

4) Dos factores, ambos indispensables, provocan la diabetes metahipofisaria:

- a) La hiperglicemia.
- b) Acción tóxica del extracto sobre las células beta del páncreas endócrino, que degeneran en forma irreversible.

Se supone que inicialmente, las inyecciones de extracto de lóbulo anterior de la hipófisis provocan hiperfunción del páncreas endócrino y mayor producción de insulina para neutralizar los principios diabetógenos contenidos en el extracto. Posteriormente, como consecuencia de la hiperfunción y de la acción tóxica del extracto, sobreviene la degeneración irreversible de las células beta.

MECANISMO DE LA ACCION DIABETOGENA DEL LOBULO ANTERIOR DE LA HIPOFISIS

1) Los experimentos de hipofisectomía y de inyección de extracto de lóbulo anterior de la hipófisis, demuestran claramente la acción diabetógena de la antehipófisis y su rol en la regulación del metabolismo hidrocarbonado, actuando en sentido antagónico del páncreas insular.

2) HOUSSAY admite que la acción diabetógena del lóbulo anterior de la hipófisis es termolábil y se halla en las globulinas, no siendo debida a la intervención de un solo principio, sino probablemente de varios, que hasta el presente no han podido aislarse. Por lo tanto, no existe hormona diabetógena sino acción diabetógena, de acuerdo con HOUSSAY.

3) En realidad, el lóbulo anterior de la hipófisis produce diversos principios u hormonas, que algunos consideran como simples acciones, con efectos sobre el metabolismo de los hidratos de carbono:

A) *Hormona glicotrópica o factor de Young* (acción glicotrópica) que no tiene ningún efecto directo sobre la glicemia, contrarrestando la acción de la insulina en el organismo.

La existencia de la hormona glicotrópica explica diversos hechos experimentales y clínicos. Es sabido que los animales hipofisectomizados presentan hipersensibilidad a la insulina, por falta de hormona glicotrópica, mientras que las inyecciones de extracto de antehipófisis, producen resistencia a la insulina.

Cuando hay exceso de hormona glicotrópica en el organismo (acromegalia, enfermedad de CUSHING) se presenta diabetes insulino-resistente, mientras que en el panhipopituitarismo hay hipersensibilidad a la insulina, por carencia de hormona glicotrópica.

B) *Hormona glicostática o factor de Rusell* (acción glicostática) que evita el agotamiento del glucógeno hepático y, sobre todo, muscular, en los animales hipofisectomizados y reducidos al ayuno. La existencia de este factor es cuestionable y se le identifica con el factor glicotrópico.

C) *Hormona corticotropa* que estimula las funciones de la corteza suprarrenal e induce la secreción del principio gluconeogénico que transforma proteínas tisulares en glucosa y mantiene la glicemia en su cifra normal durante el ayuno.

D) *Hormona de crecimiento* que retiene nitrógeno y ahorra proteínas, actuando en sentido antagónico de la hormona corticotropa, que destruye proteínas.

La acción diabética del extracto de lóbulo anterior de la hipófisis podría tal vez explicarse, admitiendo que dichos extractos contienen entre otros dos factores:

a) *Hormona glicotrópica* que antagoniza la insulina, provoca su hipersecreción y luego la atrofia del páncreas insular, interviniendo también la acción tóxica del extracto sobre las células beta.

b) *Hormona corticotropa* que actuando a través de la corteza suprarrenal convierte proteínas tisulares en glucosa e incrementa la producción de ésta en el organismo.

Lo expuesto es una simple hipótesis, de acuerdo con ALBRIGHT, ya que es posible que la acción diabética del extracto de antehipófisis sea independiente de las hormonas glicotrópica y corticotropa, como señala HOUSSAY.

Se ha supuesto también que la acción diabética de la antehipófisis esté relacionada con la hormona de crecimiento, lo cual no ha sido probado.

ESTROGENOS Y DIABETES EXPERIMENTAL

1) Desde 1944, en colaboración con ALFIERI MIGONE, DARÍO ACEVEDO y ALFREDO MIGONE, hemos realizado en el laboratorio de Fisiología de la Facultad de Medicina de Lima, una serie de trabajos experimentales, todavía inéditos, los cuales demuestran que en el gato pancreatectomizado los síntomas de diabetes grave pueden ser atenuados inyectando diariamente fuertes dosis de estrógenos sintéticos.

2) La acción de los estrógenos naturales en perros pancreatometomizados, ha sido estudiada por BARNES, REGAN y NELSON en 1933 y en monos después, por NELSON y OVERHOLZER; por WARREN, NELSON y OVERHOLZER.

Los experimentos de estos autores revelan que la inyección de estrógenos naturales, reduce la hiperglicemia, la glucosuria y prolonga la vida de los animales pancreatometomizados, siendo el efecto temporal y más marcado si la pancreatometomiza es subtotal.

3) Ultimamente, HOUSSAY y colaboradores en 1946, constataron que la inyección de estrógeno sintético disminuye la hiperglicemia en el sapo pancreatometomizado.

4) En una serie de gatos pancreatometomizados y con el cuadro de diabetes aguda, se comenzó a inyectar diariamente 5 mgr. de sintestrol Sanitas (dietilestilbestrol) durante cuatro a seis días, obteniéndose en casi todos los casos una atenuación evidente del síndrome diabético, a semejanza de la hipofisectomía.

5) Los gatos pancreatometomizados y estrogenizados presentan ciertas características, que recuerdan a las de los animales de HOUSSAY:

- a) Desaparición o reducción de la hiperglicemia.
- b) Ausencia de glucosuria y de cuerpos cetónicos en la sangre y orina.
- c) Pérdida de peso menos acelerada y mayor supervivencia que los testigos diabéticos.
- d) Los gatos diabéticos bajo la acción de fuertes dosis de sintestrol evolucionan siempre a la hipoglicemia, que es mortal y difícil de contrarrestar con agentes hiperglicemiantes.

6) Un porcentaje reducido de gatos pancreatometomizados no modifica su estado diabético por acción de los estrógenos aunque se obtiene discreta reducción de la hiperglicemia y glucosuria y mayor supervivencia.

7) Los estrógenos sintéticos poseen una acción antidiabética más potente que los estrógenos naturales.

8) La acción de los estrógenos sintéticos sobre la diabetes experimental se puede explicar recordando que dichas sustancias ejercen una acción depresora de la mayor parte de las funciones del lóbulo anterior de la hipófisis, llegando a bloquearse éste si la dosis de estrógeno sintético es suficiente.

9) Es posible reproducir en cierto modo farmacológicamente el experimento de HOUSSAY, preparando gatos pancreatectomizados y estrogenizados que tienen cierto parecido con los animales de HOUSSAY.

10) La aplicación de estrógenos sintéticos en el tratamiento de la diabetes pancreática, se ha ensayado sin grandes resultados, aunque es de señalar el efecto benéfico de dichas sustancias en aquellas formas de diabetes en las que interviene un factor hipofisario (enfermedad de CRUICK, acromegalia, diabetes de la menopausa, etc.), obteniéndose en ciertos casos la curación y, en la mayoría, la reducción de la dosis útil de insulina, según nuestras propias experiencias.

Además de la acción diabetógena del lóbulo anterior de la hipófisis, HOUSSAY también ha estudiado la acción diabetógena de la corteza suprarrenal y de la glándula tiroides, así como ciertas formas de diabetes experimental: por aloxano y por pancreatectomía subtotal.

ACCION DIABETOGENA DE LA CORTEZA SUPRARRENAL

1) En 1936, LONG y LUKENS constataron que la adrenalectomía atenúa los síntomas de la diabetes en el gato pancreatectomizado, hecho confirmado después por otros investigadores. (En el sapo por HOUSSAY y BIASOTTI).

2) La inyección de extracto de corteza suprarrenal o de hormonas corticales que poseen un oxígeno en el carbono 11 (17-dehidro-11-hidroxi-cortico-esterona, corticoesterona) intensifica los síntomas de la diabetes experimental atenuada por hipofisectomía o por adrenalectomía.

3) INGLE en 1941 llegó a producir un cuadro de diabetes temporal en ratas sobrealimentadas con hidratos de carbono, inyectando fuertes dosis de 17-dehidro-11-hidroxi-corticoesterona, pero hasta el presente no se ha podido provocar diabetes permanente por inyecciones de extracto de corteza suprarrenal.

4) LONG y LUKENS en 1934 y en 1936 no lograron obtener efecto diabetógeno del extracto de lóbulo anterior de la hipófisis en el gato adrenalectomizado, lo cual condujo a la falsa suposición de que la acción diabetógena de la antehipófisis se ejercía a través de la corteza suprarrenal.

5) HOUSSAY y sus colaboradores demostraron desde 1933 que dicha concepción no es cierta, pues el extracto de antehipófisis tiene acción diabetógena en el sapo sin páncreas, adrenalectomizado y sin hipófisis. Posteriormente en 1938, HOUSSAY y BIASOTTI comprobaron la acción diabetógena del extracto de antehipófisis en perros con páncreas reducido, adrenalectomizados y mantenidos con vida mediante inyecciones de extracto de corteza suprarrenal o con sola administración de cloruro de sodio.

6) En realidad, es probable que parte de la acción diabetógena de la antehipófisis se efectúe a través de la corteza suprarrenal y parte con independencia de esta última glándula.

7) Según LONG, la corteza suprarrenal intensifica el catabolismo proteico y aumenta la producción de glucosa a partir de las proteínas. Este mecanismo se llama gluconeogénesis y actúa para mantener normal la cifra de glicemia durante el ayuno (mecanismo de emergencia).

La gluconeogénesis es regulada por la antehipófisis (hormona corticotropa) y la corteza suprarrenal (hormona o principio gluconeogénico). Por eso en la insuficiencia de la antehipófisis (panhipopituitarismo, caquexia de SIMMONDS) y en la insuficiencia de la corteza suprarrenal (enfermedad de ADDISON) hay crisis de hipoglicemia durante el ayuno, mientras que la glicemia es normal si el sujeto es bien alimentado con hidratos de carbono. Estas mismas crisis de hipoglicemia se presentan en los animales de HOUSSAY y en los gatos pancreatectomizados y estrogenizados.

ACCION DIABETOGENA DE LA GLANDULA TIROIDES

1) La acción diabetógena de la tiroidea ha sido claramente presenciada por HOUSSAY y sus colaboradores.

2) La administración prolongada de extracto tiroideo, aún a dosis tóxica, no provoca acción diabetógena en los perros con páncreas intacto.

3) La acción diabetógena del extracto tiroideo se manifiesta siempre en perros con páncreas reducido quirúrgicamente (5/6 a 7/8 de resección y normoglicémicos).

4) La diabetes producida por el extracto tiroideo es de dos clases: tiroidea y metatiroidea.

DIABETES TIROIDEA

1) La diabetes tiroidea es temporal y se produce pocos días después de suministrar extracto tiroideo a perros con páncreas reducido quirúrgicamente.

2) Sus síntomas son semejantes a los de la diabetes pancreática, siendo marcados: el incremento de la diuresis, el agotamiento del glucógeno del hígado, la cetonemia y la resistencia a la insulina.

3) Histológicamente se presentan desgranulación y degeneración hidrópica de las células beta con reducción de la secreción de insulina.

4) El cuadro diabético y las lesiones insulares desaparecen al interrumpirse las inyecciones.

DIABETES METATIROIDEA

1) La diabetes metatiroidea es de carácter permanente y se produce por inyecciones repetidas de extracto tiroideo en perros con páncreas reducido quirúrgicamente.

2) Sus síntomas son idénticos a los de la diabetes grave, siendo marcados la desnutrición, la resistencia a la insulina y el aumento del metabolismo basal.

3) La acción diabetógena del extracto tiroideo es debida inicialmente a una lesión de la célula hepática que pierde su capacidad de fabricar glucógeno, y después a una destrucción irreversible de las células beta del páncreas endócrino.

4) El extracto tiroideo tiene una acción diabetógena mucho menor que el extracto de antehipófisis y que el aloxano y por eso sólo posee efecto en el animal con páncreas reducido quirúrgicamente.

5) La acción diabetógena del extracto tiroideo explica diversos hechos clínicos y experimentales:

- a) La administración de extracto tiroideo acentúa los síntomas de las diabetes humana y experimental.
- b) La diabetes y el hipertiroidismo se agravan recíprocamente.

- c) La diabetes es frecuente en los hipertiroideos quienes presentan disminuída su tolerancia para los hidratos de carbono.
- d) El test de tolerancia a la glucosa o a la galactosa se reduce en los hipertiroideos por una hiperglicemia persistente, especialmente si la hexosa se administra por vía bucal, mientras que el test es normal, si se inyecta por vía endovenosa. Esto se explica recordando que la tiroides intensifica la absorción intestinal de ciertos azúcares.
- e) La tiroidectomía no modifica la diabetes en el perro y gato pancreatometomizado. En cambio atenúan algo los síntomas de la diabetes humana aumentando la tolerancia para los hidratos de carbono y reduciendo la dosis útil de insulina.

DIABETES ALOXANICA

1) SHAW DUNN y sus colaboradores en 1943 comprobaron que la inyección de aloxano (2-4-5-6-tetra-pirimidina) produce diabetes permanente y necrosis insular, confirmando así la observación de JACOBS en 1937. La diabetes aloxánica y metaaloxánica ha sido estudiada en diversos laboratorios, en particular en el del Profesor HOUSSAY.

2) El aloxano se inyecta por vía endovenosa (solución al 1%), siendo la dosis más adecuada para producir diabetes, según HOUSSAY, de 50 mgr. por kg. de peso, inyectados en 20 a 45 segundos.

3) El aloxano es agente diabetógeno mucho más potente que el extracto de antehipófisis, pues es suficiente una dosis adecuada de aquella substancia para destruir las células beta del páncreas insular, en forma irreversible.

4) La acción diabetógena del aloxano no se incrementa al reducir el páncreas. Por el contrario, ORIAS ha constatado que la rata con páncreas reducido resiste más que la rata normal a la acción pasajera (diabetes aloxánica) que desaparecen al suspenderse las inyecciones.

6) Después de una diabetes temporal por aloxano, el páncreas se hace hipersensible a la acción diabetógena del extracto hipofisario y tiroideo.

7) La diabetes aloxánica permanente o diabetes metaaloxánica, según la terminología de Houssay, se puede producir rápidamente por inyección de una sola dosis de aloxano o por inyecciones repetidas, que provocan la destrucción irreversible de las células beta del páncreas endócrino.

8) La diabetes metaaloxánica se acompaña de los mismos síntomas que la diabetes experimental, pero es mucho más larga la supervivencia del animal, seguramente por una menor destrucción de proteínas tisulares.

9) Houssay ha constatado que la inyección de aloxano produce una reacción trifásica sobre la cifra de glicemia:

- a) Inicialmente aparece una hiperglicemia, que dura de 1 a 5 horas y que se explica por una destrucción del glucógeno del hígado por acción directa del aloxano.
- b) En seguida se presenta hipoglicemia que alcanza su máximo de 8 a 10 horas después de la inyección y que es debida a que la célula hepática bloquea su capacidad de fabricar glucógeno y glucosa.
- c) Finalmente se produce una hiperglicemia permanente, por lesión degenerativa de las células beta y que se presenta de 24 a 48 horas contadas a partir del momento de la inyección.

10) El aloxano es un tóxico potente que produce lesiones en diversas visceras (hígado, pulmón, riñón, etc.), siendo las más específicas las alteraciones destructivas e irreversibles de las células beta.

11) Ultimamente, colaboradores de Houssay han confirmado la acción diabetógena de sustancias químicamente relacionadas con el aloxano: aloxantina, ácido, dialúrico, ácido barbitúrico, ácido violúrico, metilaloxano.

12) El descubrimiento de la acción diabetógena del aloxano y de otras sustancias próximas a éste, puede aportar importantes datos para explicar la posible etiología de la diabetes pancreática, ya que el aloxano tiene en su molécula el núcleo pirimidina y está relacionado con el ácido úrico. Además se ha confirmado que el aloxano puede convertirse en riboflavina, no siendo imposible la transformación inversa.

DIABETES POR PANCREATECTOMIA SUBTOTAL

1) HOUSSAY y sus colaboradores han demostrado hace poco un hecho experimental de gran significación e interés. Si se extirpa en la rata el 95% de su páncreas, el animal se mantiene aglucosúrico y con glicemia normal, durante dos a tres meses, presentándose después de este largo período latente, un cuadro de diabetes progresiva muy parecido al de la diabetes humana. Este hecho induce a pensar, como sugiere HOUSSAY, que en la diabetes humana podría existir previamente un período prediabético, subclínico, asintomático, interesante de poder diagnosticar para contrarrestar, si fuera posible, el cuadro de diabetes progresiva, que aparecerá después.

La somera exposición que acabamos de hacer, evidencia la extraordinaria importancia de las investigaciones del Profesor HOUSSAY sobre la función diabetógena del lóbulo anterior de la hipófisis y su rol en la regulación endócrina del metabolismo hidrocarbonado, regulación en la cual intervienen, sinérgicamente con la antehipófisis, otras glándulas diabetógenas: corteza suprarrenal y tiroides.

Las glándulas de acción diabetógena en sentido antagónico del páncreas endócrino, productor de insulina, hormona de acción hipoglicemiante y antidiabética.

Finalmente, en la regulación del metabolismo hidrocarbonado interviene como órgano de acción preponderante, el hígado con sus funciones glucogénica y glucolítica (homeostasis hepática).

Los trabajos últimos de Cori y colaboradores demuestran que in vitro, la actividad de la hexoquinasa, enzima que actúa en la degradación anoxibiótica del glucógeno, se inhibe o reduce añadiendo al sistema: hexoquinasa + músculo, ciertas fracciones proteínicas contenidas en el extracto de lóbulo anterior de la hipófisis. La inhibición es mayor si se agrega al mismo tiempo extracto de antehipófisis y de corteza suprarrenal.

CORI ha demostrado que la insulina neutraliza el efecto inhibitor del extracto de antehipófisis + corteza suprarrenal sobre la actividad de la hexoquinasa y, por este mecanismo, favorece indirectamente la utilización de la glucosa en los músculos. En

cambio, directamente la insulina no ejerce ninguna acción sobre la actividad de la hexoquinasa.

Los estudios de CORI tienen bastante significación y permiten comprender mejor el modo de acción de la antehipófisis, corteza suprarrenal e insulina sobre el metabolismo de los hidratos de carbono.

Los principios de la antehipófisis y de la corteza suprarrenal ejercerían su acción diabetógena por dos mecanismos:

- a) Favoreciendo la transformación al nivel del hígado de las proteínas en glucosa (gluconeogénesis).
- b) Disminuyendo la utilización de la glucosa en los tejidos, por una inhibición de la hexoquinasa, como lo demuestra el experimento de CORI.

La insulina, por el contrario, actúa incrementando el glucógeno del hígado y músculos, inhibe la gluconeogénesis y favorece indirectamente la utilización de la glucosa en los tejidos, contrarrestando la acción inhibitoria de los principios diabetógenos de la antehipófisis y de la corteza suprarrenal sobre la actividad de la hexoquinasa.

La diabetes experimental se puede producir por varios mecanismos:

- a) Por pancreatemia total o subtotal.
- b) Por inyección de extracto de lóbulo anterior de la hipófisis.
- c) Por administración de extracto tiroideo en los animales con páncreas reducido.
- d) Por aloxano que destruye selectivamente las células beta.
- e) Por inyección de ciertos principios de la corteza suprarrenal (diabetes pasajera en la rata).
- f) Por inyección de floridzina, substancia que produce una intensa glucosuria, debido a la pérdida del poder que tiene la porción proximal del tubo renal de reabsorber la glucosa ultrafiltrada al nivel del glomérulo. No se acompaña de hiperglicemia sino de baja de la concentración de glucosa en la sangre.

En todas las formas de diabetes hay lesión o destrucción de las células beta del páncreas y reducción o falta de la secreción

de insulina. Dichas lesiones se encuentran en las diabetes meta-hipofisaria, metatiroidea y metaaloxánica, pues los principios que las provocan destruyen el páncreas endócrino y producen diabetes, al igual que si se extirpara el páncreas en los animales o se lesionara en el hombre. En la diabetes humana se encuentran lesiones de las células beta en el 41 al 75% de los casos. . .

Por su importancia en el metabolismo hidrocarbonado la presencia del hígado es indispensable para que se produzca la diabetes en cualquiera de sus formas, ya que la hepatectomía provoca siempre hipoglicemia permanente y hace desaparecer el cuadro diabético.

Quiero que mis últimas palabras expresen al Profesor Houssay nuestra admiración por sus notables investigaciones fisiológicas que han immortalizado su nombre.