

Consideraciones sobre algunos aspectos del metabolismo de los lípidos en la diabetes.

La nueva hormona pancreática lipocaico *

Por el Dr. SALVADOR ZUBIRAN,
Académico de número.

La diabetes, que durante muchos años ha sido estudiada en los principales centros, que ha sido motivo de que se escriban numerosos volúmenes y gran cantidad de trabajos científicos, y que desde el descubrimiento de la insulina se pensó que sus principales problemas habían sido resueltos definitivamente; vuelve a ser motivo en la última década de nuevos e importantes estudios e investigaciones que resucitan viejas ideas e hipótesis, haciendo surgir nuevos conceptos que restan solidez a las teorías ya aceptadas con un valor dogmático.

Efectivamente, antes de la era insulínica las perturbaciones fundamentales del padecimiento se hicieron radicar en el metabolismo glúcido, y se localizó en el páncreas la causa única del mal. Con ese concepto, todos los esfuerzos de los investigadores se encaminaron a descubrir la causa íntima de los trastornos y su explicación fisiopatológica, buscando el procedimiento más eficaz para corregirlos. Estos esfuerzos dominaron toda una época que culminó con el descubrimiento de la insulina y desde luego se pensó que ella resolvería todos los problemas relacionados con el metabolismo glúcido, y por lo tanto con la diabetes misma, quedando aparentemente solucionadas las dudas sobre etiología, fisiología patológica, y fundamentalmente establecida la nueva técnica en la terapéutica del padecimiento, que tenía como mira fundamental corregir las perturbaciones del metabolismo hidrocarbonado con regímenes pobres en glúcidos, llenando su valor calórico a base de lípidos y prótidos, y suministrando insulina en las cantidades necesarias para mantener la glicemia dentro de límites normales.

Este sistema, que de pronto vino a salvar vidas en considerable proporción y a dar bienestar a los enfermos suprimiendo los

* Trabajo reglamentario de turno, leído en la sesión del 28 de julio de 1943.

síntomas más ostensibles, fué observado durante algunos años, pero no tardaron en surgir a través de ellos, nuevas dudas originadas por la observación de los enfermos así tratados, en los que aparecieron prematuramente manifestaciones sobre todo vasculares, que hicieron comprender que el problema de la diabetes no estaba resuelto definitivamente, y que las tres premisas que se dejaron asentadas como definitivas en esa época, a saber:

- 1o.—La diabetes es una enfermedad que tiene como causa las alteraciones en el funcionamiento de los islotes de Langerhans (teoría unicista);
- 2o.—El trastorno fundamental del padecimiento consiste en las alteraciones del metabolismo glúcido; y
- 3o.—La insulina es capaz de resolver y corregir todas las alteraciones presentes en el diabético;

no eran suficientes para explicar todas las perturbaciones originadas por el padecimiento, y ya no podían sostenerse como absolutamente exactas.

En efecto, la teoría unicista sostenida desde antes de la era insulínica, ha venido sufriendo modificaciones cada vez más importantes, como consecuencia de los trabajos de Houssay, Young, Best, Campbell, Kendall, Long y Fry, y más recientemente los de Bridge, Winter, Mann y Magath y otros. Como fué dicho ya en mi trabajo anterior presentado a esta Academia, la diabetes puede tener un origen no solamente pancreático, sino también un origen extrainsular en el que pueden intervenir factores hipofisarios, suprarrenales, gonádicos y muy especialmente hepáticos, atribuyéndole al hígado un papel cada vez más importante en la producción de las perturbaciones del metabolismo en la diabetes.

Al mismo tiempo, los trabajos de Joslin, Newburgh, Soskin, Stadie y otros, hacen ver con claridad que si bien las perturbaciones del metabolismo glúcido son importantes en la diabetes, no lo son menos las del metabolismo de los lípidos, y cada vez con más claridad se comprende que el papel de las grasas en este padecimiento tiene una significación de capital importancia; y por último, que la insulina no corrige algunos de los trastornos presentes en el diabético, especialmente los que afectan el metabo-

lismo lípido, ya que a pesar del uso adecuado de la insulina, persisten hepatomegalias, fenómenos de esclerosis vascular, atribuibles a procesos de metabolismo alterado de las grasas.

Si se examina correctamente el proceso de la diabetes desde su etiología, su patogénesis, su sintomatología, se ve con toda claridad el papel importante que las grasas tienen en el padecimiento, y cómo este elemento es principalmente una de las causas del mal, cómo es uno de los factores más importantes que se encuentra en las perturbaciones orgánicas y funcionales del diabético, y por último, cómo las grasas son las causantes de los síntomas más severos, los más importantes, y principalmente de las complicaciones que conducen a la muerte (el coma, la gangrena, la arterioesclerosis).

El papel de los lípidos en la etiología.

La obesidad es, después de la herencia, el factor etiológico más importante en la diabetes. Los estudios hechos en los laboratorios de nutrición de la Institución Carnegie, por Joslin, muestran que después de los 50 años raramente se adquiere la enfermedad si el peso es inferior al normal. El mismo autor hace el análisis de 1,000 enfermos y encuentra que sólo un 8% tienen un peso inferior al normal y 77% tienen sobrepeso. En 2,000 enfermos estudiados por él, no existe un solo caso de diabetes que tenga una disminución de peso del 30% del normal. A las mismas conclusiones llegó Adams en 1,000 enfermos de la Clínica Mayo.

También se obtuvo el mismo resultado en los estudios hechos por Joslin en unión de los doctores Dublin y Marks, de datos tomados en la Metropolitan Life Insurance Company. De 4,596 enfermos revisados, el 78.5% de los hombres y el 83.3% de las mujeres tienen exceso de peso; por otra parte, la obesidad no solamente da lugar a la diabetes sino que la hace más severa. La mortalidad por la diabetes es mayor mientras más acentuada es la obesidad.

De los estudios realizados por Joslin y Himsworth, citados por aquél, se llega a la conclusión de que la incidencia de la diabetes no tiene relación absoluta con el gasto de azúcar en el mundo, ya

que existen países de gran consumo de azúcar y baja proporción de diabéticos, como es el caso del Japón, y en cambio la diabetes ha aumentado en los Estados Unidos, a pesar de que el consumo de azúcar permanece a un mismo nivel relativo. Por otra parte, Himsworth al estudiar cuidadosamente la dieta de los diabéticos anterior al principio de su enfermedad, encontró que contenía una excesiva proporción de grasa.

Estos datos conducen a pensar que las grasas constituyen un factor etiológico importante en la diabetes, por un mecanismo aun no determinado. Newburgh, en sus importantes trabajos sobre las relaciones de la obesidad y la diabetes, emite la hipótesis aun no confirmada experimentalmente, de que la infiltración grasosa hepática que ocurre en el obeso, provoca una disminución del poder de este órgano para formar y almacenar glucógeno, originándose de esta manera una hiperglicemia, primero transitoria y luego permanente, hasta establecerse la diabetes.

Los estudios de Kirsh, Pauling, Sauls, Young, Ojilvie, apoyan las teorías de Newburgh, al encontrar que de un 65 por ciento a 75 por ciento de los obesos sin diabetes, las pruebas de tolerancia a la glucosa son normales, por lo que Young los ha llamado prediabéticos; que el 50 por ciento de los individuos marcadamente obesos desarrolla la diabetes, y que estos trastornos a la prueba de tolerancia de la glucosa se inician después de 11 años de mantener el exceso de peso, sosteniéndose categóricamente que, después de 18 años de obesidad, existe invariablemente una disminución de la tolerancia a la glucosa.

La otra hipótesis emitida para explicar el mecanismo de acción de los lípidos, como factor causal de la diabetes, es la de que las grasas son capaces de transformarse en glucosa, hipótesis que será discutida más adelante y que tiene importantes sostenedores, como Soskin, Bridge, Winter y otros.

El papel de los lípidos en los procesos fisiopatológicos.

Esta consideración nos conduce a estudiar el segundo punto, o sea el papel de las grasas en los trastornos fisiopatológicos presentes en la diabetes. A pesar de los numerosos estudios hechos

para conocer los fenómenos que ocurren en el metabolismo de los diabéticos, no se ha llegado todavía a unificar el criterio, ni aun en los aspectos más substanciales, y por ende, han prevalecido hasta la fecha las dos siguientes tesis más importantes:

La teoría apoyada por Minkowski, de la utilización insuficiente, que sostiene que en la diabetes se ha perdido en mayor o menor grado la habilidad para oxidar glucosa. La teoría opuesta, iniciada por Von Noorden, teoría de la superproducción, que sostiene que en el diabético existe un aumento en la glicogenolisis, con sobreproducción de azúcar de fuentes distintas de los hidratos de carbono, principalmente grasas y proteínas.

Según la primera hipótesis, la insulina obraría provocando la correcta utilización de la glucosa en los tejidos, y según la segunda, inhibiendo la exagerada gliconeogénesis. Tanto en el caso de la disminución del consumo de glucosa, como en el de su excesiva producción, el metabolismo de las grasas se convierte en un factor de primordial importancia, ya que en el primer caso el organismo está perdiendo toda la energía derivable de los hidratos de carbono, y el 48 por ciento de la energía de las proteínas, de donde resulta que las grasas se convierten en la fuente más importante de energía.

En el segundo caso, el trastorno fundamental está precisamente en el metabolismo lípido, y el diabético está perdiendo grandes cantidades de grasa por la orina, después de ser ésta transformada en glucosa.

Como es en el hígado en donde se inician los procesos metabólicos de las grasas, adquiere por lo tanto este órgano un papel importante en la diabetes, ya que, por otra parte, en el metabolismo normal de los hidratos de carbono debe existir un equilibrio entre la formación de glucosa en el hígado, y su utilización en los tejidos.

Los trabajos de Mann y Magath en perros hepatectomizados, aceptan el hígado como la única fuente de glucosa sanguínea, y los estudios de Bridge y Winter citados por Joslin correlacionan la acción de la insulina con la glicemia y el coeficiente respiratorio, confirmando que es en el hígado donde radican las principales perturbaciones del metabolismo en los diabéticos; por otra

parte, como fué dicho antes, esos trastornos metabólicos afectan fundamentalmente a las grasas.

El mecanismo íntimo de los procesos de oxidación de la grasa en el hígado, así como de las perturbaciones del mismo en la diabetes, ha sido objeto también de numerosos estudios que han dado lugar a teorías diversas, pero fundamentalmente a tres. La hipótesis de Knoop, que sostiene que los ácidos grasos sufren oxidaciones sucesivas, perdiendo dos átomos de carbono en cada una de ellas hasta la formación de ácido acético, y una molécula de cuerpos cetónicos por cada molécula de ácido graso.

En relación a la anterior teoría, la hipótesis de Shaffer asienta que los cuerpos cetónicos sólo pueden ser oxidados por la simultánea oxidación de una definida cantidad de hidratos de carbono.

Por último, la teoría que sostiene que en el hígado, las grasas son convertidas en hidratos de carbono.

La combinación de las dos primeras hipótesis, señala Stadie, fueron aceptadas con entusiasmo por la escuela de la utilización insuficiente, ya que en esta forma quedaba explicado el hecho de que a pesar de las pérdidas de energía por la falta de combustión de hidratos de carbono y de proteínas, la propia energía quedaba asegurada por la originada en la oxidación de las grasas, y explicaba al mismo tiempo la influencia de los hidratos de carbono en la producción de la acetonemia, de acuerdo con la conocida frase de que "las grasas se quemán en el horno del azúcar".

La tercera teoría ha sido acremente combatida por Lusk, quien llama producto de la imaginación y de la superstición científica, a la posibilidad de que las grasas puedan ser convertidas en hidratos de carbono. Sin embargo, existen en apoyo de esa teoría importantes trabajos y estudios, y no se ha realizado hasta la fecha la investigación que borre todas las dudas y demuestre científicamente cuál es la verdadera hipótesis.

Stadie ha realizado muy importantes experimentos en gatos pancreatizados, determinando en el hígado de los mismos las cantidades de oxígeno, de cuerpos cetónicos, ácido acético y ácidos grasos, que le llevan a conclusiones contrarias a todas las hipótesis anteriormente expuestas, dándole fundamentos experimentales para resucitar la vieja teoría emitida por el clínico

inglés Hurtley, según la cual las grasas sufren oxidaciones múltiples y alternantes, que producen en cada etapa de su combustión una molécula de cuerpos cetónicos, sin que en ninguna de esas etapas se produzca ácido acético.

Los estudios de Stadie, en cortes de hígado, demuestran que no se encontró ácido acético como debiera hallarse de acuerdo con la teoría de Knoop; que en cambio existe una cantidad de cuerpos cetónicos en cantidad muy superior a los que, según la teoría de Knoop, debían existir, y muy semejante a los que eran de esperarse, según la teoría de Hurtley.

Medida la cantidad de oxígeno, éste sería insuficiente para provocar la combustión de los ácidos grasos, según la teoría de Knoop, y el necesario para transformarlos en cuerpos cetónicos.

Por otra parte, Stadie rebate la teoría de Shaffer, de la relación ketogénica antiketogénica, demostrando que los cuerpos cetónicos pueden entrar en combustión y son utilizados por el organismo sin la intervención de los hidratos de carbono ni la de la insulina, y de estos experimentos llega a las conclusiones que siguen: "El diabético que, por razones de falta de insulina, es incapaz de utilizar los hidratos de carbono para llenar sus necesidades metabólicas, se abastece de energía a expensas de las grasas. Parte de estas necesidades es llenada por la iniciación y terminación de la oxidación de las grasas en los músculos mismos. Sin embargo, una fracción considerable estimada como una tercera parte o la mitad de las necesidades calóricas que dan las grasas, es obtenida por una oxidación preliminar de las mismas en el hígado, hasta la formación de cuerpos cetónicos. De esta oxidación no se forman ni ácido acético ni glucosa. Estos cuerpos cetónicos producen energía por su libre utilización en la periferia, sin insulina y sin necesidad de la simultánea oxidación de los hidratos de carbono. Este mecanismo de reserva, sin embargo, es incapaz de una regulación delicada; así, cuando la demanda de calorías que las grasas deben proporcionar, excede de cierto nivel, aproximadamente 2.5 gramos de grasa por kilo al día, los cuerpos cetónicos se forman en exceso en el hígado. Este exceso es excretado como acetona en la orina. Si este catabolismo grasoso excesivo continúa sin detenerse, se produce la acetonemia y el coma".

Los trabajos de Stadie vienen a añadirse a los realizados en forma semejante por Jowett y Quastel, por Dewel y por Blixen Krone Moller; los cuales fueron hechos, como los de Stadie, en cortes de hígado de gatos sin páncreas, así como en hígados de esos mismos animales perfusados para determinar la relación del oxígeno y los cuerpos cetónicos. Todos estos trabajos vienen a dar apoyo firme a la hipótesis de Hurltley, llamada "del mecanismo de la oxidación múltiple y alternada de las grasas", y distinta de la teoría de Knoop, llamada "de la oxidación de los átomos Beta de carbono".

Asimismo, los trabajos de Snaper y Grün-Baum, los de Chaikoff y Soskin, los de Harrison y Long, los de Zapp y Lukens, citados por Duncan, demuestran como los de Stadie, que la teoría de Shaffer de la oxidación de las grasas acoplada forzosamente a la de los hidratos de carbono, así como su frase que describe gráficamente el fenómeno, no son sostenibles por más tiempo, ya que los cuerpos cetónicos son utilizados directamente por los tejidos y sin la intervención de los hidratos de carbono ni de la insulina. Este mecanismo de reserva constituye en el diabético la principal fuente de energía a la que recurre en proporción mayor, a medida que es menor su posibilidad de oxidar los hidratos de carbono.

El metabolismo lípido, tanto en su fase hepática como en la tisular, adquiere en la diabetes importancia capital, alterándose y modificándose para llenar las demandas de energía, ya que están perdidas en parte las fuentes normales.

La aplicación en juego de esos mecanismos de reserva que ocurre en la diabetes, y las modificaciones que en la combustión de los ácidos grasos y los cuerpos cetónicos acontecen en el hígado, se traducen también en alteraciones en otro de los aspectos del metabolismo lípido: los depósitos de lípidos en los tejidos y muy especialmente en los órganos, sobre los que hablaré con algún detalle, por constituir este aspecto del metabolismo lípido uno de los factores más importantes en los procesos fisiopatológicos de la diabetes y causa de algunas de sus manifestaciones sintomatológicas más graves.

Papel del páncreas en el metabolismo de los lípidos. El lipocaico.

Con el descubrimiento de la insulina, se creyó resolver la totalidad de los problemas de la diabetes; y que al dar la hormona faltante a perros sin páncreas, se corregirían todos sus trastornos y se prolongaría su vida indefinidamente. Sin embargo, las observaciones de Fisher y Macleod demostraron lo contrario. En los perros sin páncreas sometidos a una dieta calculada y con un tratamiento insulínico a dosis adecuadas, únicamente se logra mantener en esas condiciones a estos animales durante dos o tres semanas, observándose después fenómenos extraños; así, a medida que transcurre el tiempo, la glicemia decrece y lo mismo sucede con las necesidades de insulina, pues de 20 unidades que habitualmente se aplican al principio, al cabo de 4 semanas es menester reducir la dosis a 5 unidades, y aun esta cifra provoca en ellos crisis severas de hipoglicemia que llegan a ser mortales.

Este hecho, que considerado aisladamente podría interpretarse como una mejoría en el metabolismo glúcido, no lo es en realidad, porque al mismo tiempo se presentan otros fenómenos de mayor importancia. Los lípidos sanguíneos, que en la primera semana ascienden considerablemente a cifras superiores a la normal, decrecen después hasta cifras muy inferiores a la normal, y se observan trastornos del funcionamiento hepático revelados por la prueba de la bromosulfaleína. El animal pierde el apetito, enflaquece considerablemente y pronto muere. En la autopsia se encuentra invariablemente un hígado aumentado de volumen, hasta dos o tres veces su tamaño normal, con fenómenos de infiltración y degeneración grasosa, y con infiltraciones grasosas en las paredes arteriales que llegan hasta el ateroma.

Estas observaciones confirmadas por Best, Soskin y muchos otros, llevaron al convencimiento de que un factor distinto de la insulina interviene y provoca graves alteraciones en el metabolismo lípido, que la insulina no es capaz de remediar, lo que dió origen a numerosos trabajos e investigaciones para tratar de explicarlas.

Con la idea de que la falta de secreción externa del páncreas, principalmente por su contenido en lipasas, pudiera ser la causa de las perturbaciones encontradas, Macleod y sus colaboradores hi-

cieron ingerir a los perros pancreatectomizados cantidades crecientes de páncreas crudo, y con sorpresa encontraron que la hiperglicemia y la glicosuria aumentaron, que el animal necesitaba cantidades mayores de insulina que mejoraban su apetito y su estado general, y que la sobrevida del animal se prolongaba considerablemente. En la autopsia se comprobó la disminución del hígado a su volumen normal y la desaparición de los fenómenos de infiltración y degeneración grasosa, quedando demostrado, por lo tanto, que existe en el páncreas un factor que obra sobre el metabolismo de los lípidos, evitando su excesivo depósito en el hígado y en las arterias, permitiendo la combustión de los ácidos grasos y su posible transformación en glucosa, lo que da lugar a que la insulina obre aumentando la glicogénesis y la glicolisis, y por lo tanto, restableciendo los fenómenos metabólicos a la normalidad. Nuevas investigaciones se sucedieron para identificar este factor hasta entonces desconocido.

Best, Ridout y Mac Lean, repitiendo estas investigaciones, han desechado la hipótesis de que se trata de las lipasas de la secreción externa del páncreas; piensan que es la colina contenida en ese órgano la que provoca esa acción protectora contra la infiltración grasosa, y después de una serie de experiencias demuestran que los fosfolípidos y la colina suministrada a los perros sin páncreas es capaz de prevenirlos de la infiltración grasosa y provocar los mismos fenómenos que el suministro del páncreas crudo, siempre que estas sustancias sean dadas en suficiente cantidad, lo que es confirmado por Channon y sus colaboradores; la acción de los fosfolípidos y la colina no solamente previene y corrige la infiltración grasosa en los perros pancreatectomizados, sino también en otros animales, cuando se trata de provocarla experimentalmente por la administración de colesterol y fósforo. Esos investigadores señalan a la colina y fosfolípidos la acción metabólica que designan como lipotrópica.

Simultáneamente Dragestedt y su grupo, Donovan, Clark, Goodposture, Vermeulen, Van Prohaska y Harms, realizan investigaciones semejantes que les llevan a conclusiones diversas. En primer lugar, descartan la posibilidad de que sea el jugo pancreático la causa de la acción lipotrópica, ya que la infiltración grasosa no se evita con suministrar fuertes cantidades de jugo

pancreático a los perros pancreatectomizados, y la substracción total del jugo pancreático por medio de fístulas realizadas en perros no llega a producir infiltración grasosa hepática. En segundo lugar, preparan extractos de páncreas enteramente libres de lecitina y prácticamente libres de colina, y que son tan efectivos como el páncreas crudo, al prevenir y curar los cambios grasos en el hígado de los perros operados, permitiendo a la vez la sobrevida de estos animales.

El páncreas fresco es primero extractado con alcohol neutro. El filtrado es evaporado hasta la sequedad y extractado con éter. Este extracto etéreo así obtenido, contiene la grasa del páncreas, y por lo tanto, prácticamente toda la colina y toda la lecitina. Sin embargo, el extracto no tiene valor terapéutico, ni acción lipotrópica apreciable.

La fracción libre de grasa extraída por alcohol es, por el contrario, efectiva y tiene una acción lipotrópica perfectamente apreciable. Cuando se administra por vía oral en cantidades de uno a dos gramos por día, previene y cura la infiltración grasosa en el hígado de los perros sin páncreas.

Esta fracción libre de grasa puede ser concentrada y purificada disolviéndola en agua y precipitándola por saturación con sulfato de amonio. El precipitado entonces puede ser disuelto en ácido acético glacial. Al añadirle éter, produce un nuevo precipitado el cual tiene todas las propiedades lipotrópicas del páncreas crudo, y es activo tanto por vía oral como por vía subcutánea en cantidades aún menores de 15 centigramos por día. Este producto no contiene grasa y es libre de cantidades apreciables de colina.

Este importante descubrimiento los lleva a la conclusión de que el páncreas elabora una secreción enteramente distinta de la insulina, que juega un importante y casi vital papel en el metabolismo, especialmente en el metabolismo de las grasas, y designan esta substancia con el nombre de **Lipocaico**, palabra que se deriva de las raíces griegas "grasa" y "yo quemo".

Completan su teoría, emitiendo la hipótesis, que en este aspecto no tiene bases experimentales, de que la hormona lipotrópica, lipocaico, posiblemente sea segregada por las celdillas Alfa de los islotes de Langerhans, cuya función hasta ahora era des-

conocida, y que gracias a las técnicas elaboradas y perfeccionadas por Lane, Beinsler y Martín, permiten identificarlas de las células Beta, las cuales está perfectamente demostrado que son las que elaboran la insulina.

Esta identificación entre unas y otras se hace posible, gracias a que los gránulos de las células Alfa son solubles en agua, y los de las células Beta en alcohol, además de que sus cualidades tintoriales y su distribución en los islotes, es distinta.

El resumen de los resultados obtenidos por los ya numerosos trabajos de Dragestedt y sus colaboradores con el lipocaico, es el siguiente: los perros pancreatetectomizados, como ya fué dicho, a pesar de un tratamiento dietético adecuado y la administración de insulina, mueren en 3 ó 4 semanas a consecuencia de los trastornos en el metabolismo de las grasas, ya descritos con anterioridad a propósito de las observaciones de Fisher y Macleod. Si a estos animales, al mismo tiempo que se les da la dieta adecuada y cuando la insulina sólo puede aplicárseles en dosis de 5 unidades, se les suministra por vía oral 2 gramos diarios de lipocaico o 15 centigramos del producto concentrado y purificado, se observa en ellos un marcado cambio: en primer lugar, comienza a notarse el aumento de la glicosuria y de la glicemia; además, una tolerancia mayor para la insulina, que permite la administración de cantidades mayores, hasta llegar a cifras como las que fué necesario utilizar en los primeros días que siguieron a la operación. En segundo lugar, se observa un aumento de los lípidos sanguíneos, que rápidamente suben a dosis superiores a las normales, pero que en seguida de esta fase inicial de hiperlipemia, después de 5 semanas de tratamiento con lipocaico, su nivel fluctúa alrededor del valor encontrado antes de la operación. Simultáneamente, y aun cuando con mayor lentitud, va disminuyendo la infiltración grasosa hepática, hasta quedar totalmente restablecida la estructura celular normal del hígado.

La prueba de la bromosulfaleína se vuelve normal al cabo de 4 ó 6 semanas del tratamiento. El perro mejora en sus condiciones físicas, aumenta el apetito, recobra el peso y puede sobrevivir en estas condiciones varios años más.

Estas experiencias en los perros operados, fueron completa-

das en experiencias realizadas en conejos, a los que se dió colesteraína en suficiente cantidad para provocar la infiltración grasosa, hiperlipemia, hipercolesteremia, y al mismo tiempo se les dió lipocaico, habiéndose logrado la disminución de la hiperlipemia y la supresión de la infiltración grasosa en el hígado.

Los hechos clínicos y que apoyan la teoría del lipocaico son todavía reducidos, aunque algunos de ellos de valor indiscutible. Grayzel y Radwin refieren haber aplicado el lipocaico a tres jóvenes diabéticos con gran hepatomegalia, que persistía a pesar de haber controlado la diabetes en forma adecuada por dieta e insulina; la hepatomegalia cedió al lipocaico, habiendo vuelto a presentarse cuando se suspendió el tratamiento, para volver a disminuir cuando nuevamente fué suministrado el producto. Snell y Balfour obtienen resultados semejantes en la Clínica Mayo.

El doctor Rosenberg tuvo oportunidad de realizar una importante investigación que es indudablemente el apoyo clínico más fuerte de la teoría del lipocaico. A una mujer de 59 años, diabética, con hepatomegalia, con pruebas funcionales que demostraban insuficiencia hepática, le fué practicada una laparotomía por un tumor ovárico, y durante la operación se encontró un hígado crecido y grasoso, al cual se le hizo una biopsia; el estudio anatomopatológico reveló la infiltración grasosa de tal manera grande que borraba la estructura del parénquima hepático. Después de la operación, se suministró a la enferma por un período de 11 semanas el lipocaico por vía oral, obteniéndose con ello la disminución del volumen hepático y mejoría en las pruebas funcionales a la bromosulfaleína y al ácido hipúrico. En lo doceava semana la enferma tuvo un cólico hepático que hizo necesaria una segunda operación, en la que se encontró un hígado con aspecto y tamaño normales; se practicó una segunda biopsia en la que el estudio anatomopatológico reveló la desaparición total de la infiltración grasosa y un aspecto histológico normal.

La teoría del lipocaico de Dragestedt y las investigaciones realizadas en diferentes centros, no han sido uniformes, y existe una marcada controversia entre quienes han confirmado y aceptado la teoría del lipocaico, y quienes la niegan, basándose éstos, sobre todo, en las experiencias de Best, cuya personalidad e indiscutible valor científico hace que sus argumentos tengan mayor solidez.

Este autor y sus colaboradores sostienen, después de muchas experiencias realizadas sobre todo en ratas, las siguientes conclusiones:

- 1o.—“Los resultados de investigaciones en que páncreas, hígado y músculo fresco de buey se añaden a la dieta, no sugieren que el páncreas contenga un factor específico nuevo que afecte el depósito de grasa en el hígado de las ratas blancas.”
- 2o.—“El lipocaico presentó el efecto lipotrópico que podía esperarse por su contenido en colina.”
- 3o.—“Parece improbable que una cantidad de colina equivalente al valor lipotrópico total de la dosis de extracto pancreático (lipocaico) usado por Dragestedt, puede influir en la grasa del hígado en el perro sin páncreas (por ser una dosis pequeña).”
- 4o.—“El efecto lipotrópico del extracto pancreático, fué el mismo que el de la caseína en las ratas.”

En el mismo sentido se expresa la señorita Frame, de la Universidad de Yale, quien acremente censura al lipocaico.

Por otra parte, Channon, Loach y Tristain, y los trabajos de Shapen y Wertheimer, citados por Channon, confirman las ideas de Dragestedt. De sus experiencias Channon llega, entre otras, a las siguientes conclusiones:

“Se hicieron 8 ensayos de la actividad de 5 extractos pancreáticos y todos demostraron que los extractos tienen la propiedad de evitar el depósito de grasa en el hígado, en un grado mayor del que pudiera esperarse por su contenido en colina. El promedio de esta propiedad no atribuible a la colina, fué equivalente a 426 miligramos de colina por 100 gramos de páncreas, siendo el contenido real en colina de esos extractos, igual a un tercio de la mencionada cantidad. Es decir, en los extractos de páncreas existe una substancia lipotrópica distinta de la colina.”

“La actividad lipotrópica no colínica, no depende del contenido proteico de los extractos.”

Dragestedt expone los siguientes argumentos que indican que la colina y la lecitina del páncreas, no pueden ser los responsables

de la acción lipotrópica de ese órgano, contrariamente a lo sostenido por Best:

- 10.—“Se requieren prácticamente dos gramos de colina al día o más, para obtener efectos benéficos. En 100 gramos de páncreas, que es una dosis efectiva, existen solamente cerca de 250 miligramos de colina.”
- 20.—“La acción del páncreas es específica. El hígado y el cerebro que contienen tanto o más lecitina y colina, no ejercen ninguna acción benéfica.”
- 30.—“En los extractos hechos de páncreas, la substancia activa se encuentra en el extracto alcohólico, desprovista de grasa, mientras que las fracciones solubles en éter que contienen toda la lecitina del páncreas y casi toda la colina, son inactivas.”
- 40.—“Ha sido posible obtener un extracto del páncreas, que ejerza la acción típica de esa glándula en una dosis diaria de 60 a 100 miligramos de substancia desecada; este material está libre de grasa y contiene no más de uno o dos por ciento de colina libre, y es efectivo tanto por administración oral como por vía subcutánea”.

Bensley, uno de los investigadores que más ha profundizado el estudio del páncreas, asociado a Woerner, realiza importantes trabajos en cuyes, con la mira de demostrar que las celdillas Alfa de los islotes de Langerhans, segregan una hormona que en forma importante interviene en el metabolismo de los lípidos:

Primero inyecta cantidades crecientes de dextrosa (1 a 3 gramos por kilo de peso) hasta obtener una glicemia muy elevada, lo que produce un agotamiento total de las células Beta y supresión de las funciones de las células Alfa, que se traduce en infiltración grasosa del hígado.

Luego prepara un extracto pancreático que, según él, contiene las celdillas Alfa. La aplicación de este extracto a los cuyes, hace desaparecer la infiltración grasosa.

Aun cuando no se ha hecho el estudio comparativo de estos dos extractos, no es difícil pensar que posiblemente el extracto de Bensley y Woerner no sea otra cosa que el mismo lipocaico.

Chaikoff y Kaplan dicen haber encontrado en el páncreas, dos factores que intervienen en el metabolismo de los lípidos: uno termolábil contenido en el jugo pancreático, que produce en los perros sin páncreas un aumento de los lípidos sanguíneos, y otro termoestable contenido en los extractos del páncreas, que tiene acción protectora lipotrópica.

También como en el caso de Bensley, todo hace pensar que no haya diferencia entre este producto termoestable de Chaikoff y Kaplan y el lipocaico.

Después de revisar buena parte de la literatura que sobre el tema se ha escrito, y de la impresión personal que me dejó la visita que hice a los laboratorios del doctor Dragestedt, me he formado la convicción de que si bien no es posible por ahora considerar como agotadas las investigaciones sobre el papel del páncreas en el metabolismo lípido, ni aceptar en forma definitiva que el extracto pancreático obtenido por Dragestedt sea la hormona segregada por las celdillas Alfa de los islotes de Langerhans, sí puede aceptarse que los trabajos de Dragestedt y los de los otros investigadores realizados en el mismo sentido, demuestran claramente que el páncreas tiene una acción específica sobre el metabolismo lípido, distinta de la que la insulina provoca, y que la falta de este factor pancreático se traduce en lesiones orgánicas y en perturbaciones funcionales bien definidas, que permiten hablar ya, como lo hace Lichtman, de insuficiencia de lipocaico; insuficiencia que se presenta en los perros sin páncreas, y como era de esperarse, también en la diabetes. El aceptarla, el conocerla, viene a llenar una enorme laguna en el conocimiento de esta enfermedad, al dar una explicación razonada, con fuertes bases experimentales, de los fenómenos que suelen encontrarse en la diabetes.

Por otra parte, y esto es aún más importante para el conocimiento de la diabetes, se han enfocado las investigaciones sobre derroteros precisos, que seguramente terminarán por aclarar los misterios del metabolismo de los lípidos y las perturbaciones que aquél sufre en la diabetes, metabolismo que, como fué dicho antes, constituye tal vez el aspecto más importante de la fisiopatología de ese padecimiento.

La acetonemia, la arterioesclerosis y la gangrena; el ateroma, las arteritis coronarias y la angina de pecho; los hígados grasos

irreductibles y la insuficiencia hepática, y los cuadros finales que se observan en esta enfermedad, mezclas de manifestaciones hepáticas, circulatorias y renales; todo este conjunto de graves complicaciones que se presentan en la diabetes como consecuencia de las perturbaciones del metabolismo lípido y que constituyen la principal causa de la muerte, serán mejor prevenidas y curadas, a la fecha ya lo son mejor que antes, cuando las investigaciones que se realizan den un conocimiento más completo del padecimiento y se perfeccionen las técnicas de la terapéutica.

La teoría de Dragestedt, de la hormona pancreática lipotrópica segregada por las células Alfa de los islotes de Langerhans, designada por él con el nombre de lipocaico, y la obtención del extracto pancreático que posiblemente sea o contenga esa hormona, constituyen ya un importante avance en el problema de los lípidos y merecen la atención de los investigadores y la de los clínicos, en virtud de que a juzgar por los brillantes resultados obtenidos en su aplicación experimental, y los beneficios observados en su aplicación clínica en los contados casos en que se le ha utilizado, puede presumirse que muy posiblemente el lipocaico llegue a ser un arma más para combatir esa penosa enfermedad.

Por mi parte, y en mi modesta esfera de acción, he iniciado algunos estudios sobre la aplicación clínica del lipocaico, y con la colaboración del Dr. Lehman, de los Laboratorios Hormona, se ha preparado allí una pequeña cantidad de lipocaico, tropezándose con la gran dificultad de su elevado costo y con la imposibilidad de obtener los materiales para su elaboración. Por otra parte, he logrado interesar en este problema a nuestro entusiasta y autorizado investigador el Dr. Ignacio González Guzmán, quien ya inició algunos trabajos sobre este punto.

BIBLIOGRAFIA

- Bertram F.—Die Prophylaxie der Zuckerkrankheit.—Die Medizinische Welt,—No. 32, 1936.
- Best and Taylor.—Physiological Basis of Medical Practice, Second Edition. Williams and Wilkins.
- Best C. H. and Ridout H.—Pancreas and Deposition of Fat in Liver.—Am. Jour. of Phys. 122: 67-72, Apr., 1938.

- Bloom Frank D. V.**—Diabetes Mellitus in a Cat. —The New England Jour. of Medicine, Vol. 217, No. 10, pp. 395-98, Sept. 2, 1937.
- Bodansky and Bodansky.**—Biochemistry of Disease.—Mac Millan.
- Butler Allan M.**—The Treatment of Juvenile Diabetes Mellitus. The New England Jour. of Medicine, 223: 900-903. 1940.
- Butt H. R., Snell A. M. and Keys A.**—Plasma Protein in Hepatic Disease.—Arch. Int. Med. Vol. 63-143. Jan. 1939.
- Carpenter C.**—Failure to Control Polycythemia Rubra Vera with Lipocaic and Choline, Am. Jour. of Med. Science 200: 462-65. Oct. 1940.
- Clark W. T. and Others.**—Unusually High Insulin Requirements, etc. Arch. Int. Med. 70: 221-235, Aug. 1942.
- Conn, J. W., Newburgh L. H., Johnston W. M. and Sheldon J. M.**—Study on the Deranged Carbohydrate Metabolism in Chronic Infectious Hepatitis.—Arch. Int. Med. Nov. 1938, Vol. 62, 665-682.
- Council on Pharmacy and Chemistry.**—Journal of the American Medical Ass.—Vol. 115, No. 17, pág. 1454, Oct. 26, 1940.
- Chanon H. S., Loach J. V.**—Effects of Pancreatic Extracts on Fat Deposition on Kietary Fatty Liver.—Biochemistry Jour. 32: 1332-44, Aug. 1938.
- Dragstedt, L. R., Clark D. E. and Vermeulen C.**—The Significance of Lipocaic in Surgery.—Annals of Surgery, 227, Philadelphia, Vol. 110, No. 5. Nov. 1939.
- Dragstedt L. R., Allen J. G., Julian O. C. and Stinger D.**—Lipocaic and Ketonemia in Pancreatic Diabetes.—Am. Jour. of Phys. Vol. 135, No. 1, Dec. 1941.
- Dragstedt L. R.**—Lipocaic and Fatty Infiltration of the Liver in Pancreatic Diabetes.—Arch. Int. Med. 64, 1017-1038, Nov. 1939.
- Dragstedt L. R.**—Present Status of Lipocaic.—Jour. Am. Med.. 114-29:32, Jan. 1940.
- Dragstedt L. R.**—Relation of Lipocaic to Blood and Liver Lipids of Depancreatized Dogs. Am. Jour. Phys. 127: 753-60, Nov. 1939.
- Dragstedt L. R.**—Lipocaic: New Pancreas Hormone.—Northwestern Med., Seattle. 37: No. 2, 33, Feb. 1938.
- Dytes S. M.**—Effects of Lipocaic Substance upon Ketonemia, Lipemia and Glycemia in Rabbits. Bull. Biol. and Med. Exper. U.R.S.S.—8:338-41—1939.
- Entermman C. and Chaikoff I. S. and Montgomery M. L.**—Role of External Secretion in Lipid Metabolism.—Jour. Biol. Chem. 137, 699-706, Feb. 1941.
- Eppinger Hans.**—Enfermedades del hígado.—Ed. Labor, Argentina, 1940.
- Escudero Pedro.**—Tratado de Diabetes.—Buenos Aires, Arg.
- Eschabach.**—Sobre la Trombosis de las Arterias Coronarias en la Diabetes. Resumido en Archivos Latinoamericanos de Cardiología y Hematología.—Julio 1934, pág. 282.
- Entermman C. and Chaikoff I. S.**—Is Choline the Factor in Pancreas that Prevents Fatty Liver in Depancreatized Dogs maintained with Insulin?—Jour. Biol. Chem. 138: 477-85, April 1941.

- Frame E. G.**—Lipotropic Substances with Special Reference to Lipocaic and Choline.—Yale, Jour. Biol. and Med.—14-229-255, Jan. 1942.
- Fredman G.**—Cardiovascular Status of Diabetic Patients After the Fourth Decade of Life.—Arch. Int. Med., March 1935, Págs. 371-94.
- Gallupi.**—Diabete Mellito ed Arterisclerosi Raporti Traperglicemia ed Iper-tensione.—Cuore e Circolazione, No. 1929, Págs. 507-25.
- Garrott J., Vermeulen C., Owens F. M. and Dragestedt L. R.**—Effect of the Total Lose of Pancreatic Juice on the Blood and Liver Lipids. Am. Jour. Phys., Vol. 138, No. 5, pág. 352, Jan. 1, 1943.
- Glass W. and Others.**—Unusually High Insulin Requirements, etc.—Arch. Int. Med. 70: 221-35, Aug. 1942.
- Goodpasture W. C., Vermeulen C. and Dragestedt L. R.**—Bromosulfalein Liver Function test as a Method of Essay of Lipocaic. Am. Jour. Phys. 124. 642-46, Dec. 1938.
- Graysel, H. C. and Rodain.**—Hepatomegaly of Juvenile Diabetes.—Am. Jour. Dis. Child. 56: 22 July 1938.
- Joslin E. P., Root P. H., White P., Marble A.**—Diabetes Mellitus. The New England Jour. of Med.—221; 173-78, 1939.
- Joslin, Root, White, Marble.**—Treatment of Diabetes Mellitus.
- Joslin E. P. and Lombart H. L.**—Diabetes Epidemiology from Death Records. The New England Jour. of Med., Vol. 214, No. 1, pp. 7-9.—Jan. 2, 1936.
- Kaplan A. C., Entermman and Chaikoff, I. S.**—Effects of Insulin on the Blood Lipids of Man. Pág. 247, Vol. 32, No. 3. "Endocrinology".
- Leytes S. M. and Lusanko V. S.**—Effect of Lipocaic substance upon Fat and Glicogen of Rat Liver.—Bull. Biol. and Med. Exper. U.R.S.S.: 8, 338-345. 1939.
- Lichtman.**—Diseases of the Liver. Lea and Febiger.
- Lusk.**—The Science of Nutrition.—Fourth Edition.—Saunders.
- Mc. Henry and Gavin C.**—Effects of Liver Extract and Pancreas Extract (Lipocaic) on Fat Synthesis and Metabolism.—Jour. Biol. Chem. 134: 683-92 July 1940.
- Mc. Henry and Gavin C.**—Effects of Beef Liver Fraction upon Fat Synthesis in Rats (Method for Assay of Lipocaic). Science 91: 171, Feb. 1940.
- Mackay E. M. and Barnes R. H.**—Effects of Choline and Pancreas Extract (Lipocaic) on Fatty Liver and Ketosis due to Anterior Pituitary Ex tract.—Proc. Soc. Exper. Biol. and Med. 38: 802-05,—Jan, 1938.
- Macleod J. R. and Banting F. C.**—The Antidiabetic Functions of the Pancreas and the Successful Isolation of the Antidiabetic Hormone Insulin.—Mosley.
- Marble, White, Bogan and Smith.**—Enlargement of the Liver in Diabetic Children.—Arch. Int. Med. 62: 740, Nov. 1938.

- Montgomery M. L., Enterman C., Gibs G. E., and Chaikoff.**—Effect of External Secretion of Pancreas upon Blood Lipids of Completely Depancreatized Dogs maintained with Insulin. *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.* 40: 6-8, Jan. 1939.
- Newburgh L. H., Conn J., W. Johnston.**—A. New Interpretation of Diabetes Mellitus in Obese, Middle-aged persons, Recovery Through Reduction of Weight. *Transact. of the Ass. of American Physicians*, Vol. IV, P. 245. 1938.
- Newburgh L. H.**—The Importance of Actually Measuring the Total Heat Production. Read in the Am. College of Physicians, April 17, 1934.
- Newburgh L. H. and Conn J. W.**—A New Interpretation of Hyperglycemia in Obese Middle-aged persons. — *The Jour. of the Am. Med. Ass.* Jan. 1939. Vol. 112, pp. 7-10.
- Pancaro J.**—Arteriosclerosis Coronaria y Diabetes.—*Semana Médica.*—Buenos Aires. No. 10.
- Peter and Van Slyke.**—*Quantitative Clinical Chemistry; Methods.*—Williams and Wilkins.
- Rosenberg.**—*Am. Jour. of Digestive Dis.* 5: 607, Nov. 1938.
- Root H. F., Bland E. F., Gordon W. H. and White P. D.**—Coronary Arteriosclerosis in Diabetes Mellitus.—*The Jour. of the Am. Med. Ass.* July. 1939. Vol. 113, pp. 21-30.
- Rubinswith I. M.**—Arteriosclerosis in Diabetes, *Annals of Internal Medicine.* Vol. 63, 1436-75. 1935.
- Wilder R., Rutledge and Wilbur.**—Endocrine Reactions in Diabetes, *Arch. of Internal Medicine*, Vol. 63, págs. 356-1939.
- Rynearson and Hodgson C.**—Recent Advances in Knowledge of Anterior Lobe of Hypophysis. *Arch. of Int. Med.*, Vol. 2, Pág. 16. 1938.
- Soskin S.**—Diabetes: Disturbance in Endocrine Regulation of Blood Sugar. *Northwestern Med.*, Seattle, Oct., Nov. Dec. 1941.
- Soskin S.**—Tratamiento de Diabéticos Antiguos con Enfermedades Cardiovasculares y la Endocrinología.—*La Prensa Médica Argentina*, 1932. Págs. 1566-1758.
- Stadie William C.**—Fat Metabolism in Diabetes Mellitus. *Annals of Internal Medicine.* Vol. 15, No. 5, Nov. 1941.
- Sturgis Cyrus C.**—Some Considerations about the Danger and Treatment of the Obesity. *Kansas City Medical Journal*, 1939.
- Tannhauser Siegfried J.**—*Lipidoses: Diseases of the Cellular Lipid Metabolism.* Oxford Med. Publications.
- The Increase in Incidences of Diabetes Mellitus.**—*The New England Journal of Medicine*, Vol. 214, No. 22, pp. 1105-06, May 28, 1936.
- Vermeulen C., Dragestedt L. R., Clark D. E., Julian O. C. and Allen G. J.**—Effect of the Administration of Lipocaic and Cholesterol in Rabbits, *Arch. of Surgery.* Feb. 1942. Vol. 44, pp. 260-67.

- Vermeulen C., Owens F. M. and Dragestedt L. R.**—The Effect of Pancreatectomy on Fat Absorption from the Intestines.—*American Jour. of Phys.*, Vol. 128, Pág. 797, April 1, 1943.
- Vermeulen C.**—Lipoaic Substances (with Special Reference to Lipoaic and Choline). *Yale Jour. Biol. Med.* 14: 229-55. Jan. 1942.
- Wilder R. M.**—Clinical Diabetes Mellitus and Hyperinsulinism.—*Saunders.*
- Wilder R. M.**—Therapy with Preparations of Lipoaic. *Jour. Am. Med. Ass.* 117: 930-32. Sept 1941.
- Wolffe J. B.**—Pancreatic Extract in the Treatment of Diabetic and Arteriosclerotic Gangrene. *Am. Jour. Surgery* 43: 109, Jan, 1939.
- Young Frank G.**—The Anterior Pituitary Gland and Diabetes Mellitus.—*The New England Journal of Medicine.* 221: 635-46.
- Zubirán Salvador.**—Glicemia e Insulina.—*Medicina* No. 96. Pág. 342. 1938, México.
- Zubirán Salvador.**—La Diabetes Funcional. *Gaceta Médica de México.* Julio 31 de 1940.