EL FACTOR HIPERGLUCEMIANTE GLUCOGENOLITICO DEL PANCREAS *

ROBERTO LLAMAS
Académico de número

En los organismos animales el metabolismo normal de los hidratos de carbono constituye un proceso bioquímico de gran complejidad que se efectúa gracias a la intervención de diversas hormonas y enzimas.

Desde el punto de vista de la patología, la diabetes mellitus, o sea la expresión más grave y más frecuentemente encontrada de las perturbaciones del metabolismo hidrocarbonado, se ha interpretado, en términos generales, como una deficiencia insulínica cuya principal característica fisiopatológica consiste en la incapacidad del organismo para la síntesis del glucógeno muscular y hepático.

La simplista interpretación etiopatogénica de la diabetes como anomalía originada tan sólo por la falta de insulina, se hizo difícil y posteriormente imposible a la luz de nuevos hechos de observación y de experimentación. Sin apartarnos del páncreas como glándula responsable de estas perturbaciones metabólicas, debe recordarse que desde hace tiempo se sabe que la inyección de insulina provoca una fase inicial y transitoria de hiperglucemia, seguida bien pronto por la hipoglucemia característica; la insulina danesa Novo, como ha sido señalado por Olsen y Klein, y en general las insulinas cristalizadas según el procedimiento de Abel, carecen de este efecto hiperglucemiante inicial; se deduce, por lo tanto, que en la mayor parte de las insulinas comerciales existe una substancia de acción antagónica a la hormona y producida en el mismo páncreas.

Desde el año de 1923, Gibbs, Root y Murlin señalaron el hecho de que algunos extractos de páncreas, así como de otros tejidos, provocan hiperglucemia. Heard y Cold han examinado, a su vez, varias fracciones pancreáticas en el proceso de la separación de la insulina-zinc cristalina, y han obtenido preparaciones que causan glucogenolisis hepática, tanto *in vivo* como *in vitro* y, además, hiperglucemia. Los extractos de fracciones

* Trabajo reglamentario leído en la sesión del 21 de julio de 1954.

semejantes de músculo o de hígado no modifican la cantidad de glucógeno hepático ni la glucemia, y el efecto de este factor, contenido en las fracciones pancreáticas estudiadas, no es inespecífico, es decir, no se efectúa a través de la hipófisis ni de las glándulas suprarrenales. Aceptan los autores que el sitio de producción de este factor son las células alfa de los islotes de Langerhans. Kazal ha estudiado la actividad hiperglucemiante de fracciones proteínicas de páncreas, solubles en cloruro de sodio al 15 por ciento y de un subproducto de la preparación de la insulina particularmente activo, estable en sangre heparinizada a 37° y capaz de hacer desaparecer los efectos hipoglucemiantes de la insulina en el conejo. Por su parte, Sutherland y Cori encontraron que el efecto glucogenolítico producido por el factor presente en la insulina, no se produjo con otras proteínas animales o vegetales.

Los mismos investigadores encontraron que las insulinas comerciales contienen de 5 a 10 por ciento de otra proteína con comportamiento electroforético definido y que constituye el factor hiperglucemiante glucogenolítico.

Sutherland y de Duve, en sus estudios acerca del origen y distribución del factor hiperglucemiante, señalan el hallazgo de un factor enteramente idéntico al pancreático en la mucosa de la parte alta del estómago del perro, pero no en la de la región pilórica y presente, en pequeña cantidad, en el duodeno y en el íleo. Es más abundante en la cola del páncreas que en el resto del órgano, es muy abundante también en el páncreas fetal de bóvinos y su cantidad no se modifica sensiblemente en los animales tratados con aloxana.

Los autores aceptan que este factor se produce en las células alfa.

Audy y Kerly han estudiado el contenido de este factor en diferentes especies animales: conejo, rata, gato, cuy y hurón, y han encontrado que es sensiblemente igual en todas ellas.

La hipótesis de esta doble secreción interna de los islotes de Langerhans tiene en su apoyo argumentos de tipo morfológico como son la existencia, en estos islotes, de dos tipos celulares bien diferenciados o sean las células alfa y las beta, citogenéticamente independientes, con morfología y afinidades tintoriales distintas y con diferente comportamiento frente a sustancias que las alteran electivamente.

Es interesante considerar también que, en la diabetes humana, frecuentemente son necesarias cantidades de insulina muy superiores a las que se acepta como normalmente producidas por el páncreas y a este respecto Gaston señala que, si bien nada se conoce acerca del efecto de la pancreatometomía total sobre las funciones glucogénica y glucolítica del hí-

gado, se deduce que el páncreas humano normal produce de 30 a 50 unidades de insulina diariamente y que, si en los pacientes es necesario emplear cantidades mayores, es por la existencia de algún factor antagónico extra insular. La pancreatectomía total en un diabético permitió observar a Ricketts y Brunschwig el hecho de que posteriormente a la operación no fue necesario aumentar la dosis de insulina previamente administrada, sino que, por lo contrario, apareció marcada sensibilidad a esta hormona.

Los experimentos de Thorogood y Zimmermann son particularmente ilustrativos y en ellos se demuestra que las necesidades de insulina en el perro con diabetes aloxánica disminuyen después de pancreatectomía; pero el animal cae más fácilmente en acidosis y coma si no se le suministra la hormona; emiten la hipótesis de que el páncreas produce un segundo factor que eleva la glucemia y que previene la cetosis en el animal insulino-deficiente.

Dragstedt y sus colaboradores han notado que en algunos animales aparece hiperglucemia mayor después de ser tratados con aloxana que la que aparece como consecuencia de la pancreatectomía y observan la poca tendencia a la acidosis en los animales aloxanizados; resultados semejantes han sido observados por Houssay y sus colaboradores.

La observación nos ha demostrado, por otra parte, que el acromegálico diabético, que requiere cantidades elevadas de insulina, no cae en cetosis a pesar de que la glucemia llegue a cifras altas, o sea, que se observa un fenómeno semejante al producido por la presencia y acción de este segundo factor que previene la acidosis; a este respecto es muy interesante la observación de Elrick, quien ha demostrado que el factor hiperglucemiante purificado estimula el engrosamiento del cartilago epifisiario en la rata adrenalectomizada en forma semejante a como lo hace la hormona de crecimiento hipofisaria, y esta actividad del factor mencionado es paralela a su efecto glucogenolítico observado *in vitro*.

Se ha establecido la hipótesis de que la hormona de crecimiento actúa como diabetogénica, no por destrucción de las células beta insulino productoras, como efecto primario y más importante según han señalado Young y colaboradores, sino por estimulación de las células alfa, originadoras, según se acepta, del factor hiperglucemiante glucogenolítico; en esa forma quedarían explicadas las interesantes peculiaridades del trastorno metabólico de los hidratos de carbono observados en la acromegalia, padecimiento que se caracteriza fundamentalmente por un exceso de producción de la hormona de crecimiento.

Los trabajos de Sutherland han demostrado que, cuando se incuban

insulina comercial en medio alcalino (hidróxido de sodio al 10%) o bien cuando se le añade cisteína, la hormona se inactiva y se pierde por completo el efecto hipoglucemiante, pero persiste la actividad hiperglucemiante, debido a que el factor correspondiente resiste el medio alcalino y no es destruido por la cisteína. La insulina preparada en esta forma muestra actividad glucogenolítica sobre el tejido hepático *in vitro*.

Se ha investigado, posteriormente, cuál es el sitio de producción del factor hiperglucemiante glucogenolítico, basándose en que la aloxana destruye electivamente las células beta del páncreas, y el cloruro de cobalto y la sintalina A, las células alfa. Sutherland y de Duve han señalado que en los animales aloxanizados no disminuye la cantidad de factor hiperglucemiante o glucagón como lo designan los autores alemanes; esta demostración indirecta hace aceptable la hipótesis de que el factor glucogenolítico sea producido en las células alfa, no alteradas por la aloxana y que constituyen la única cepa celular distinta a las células beta, con características secretoras al parecer bien definidas. Trabajos posteriores de Volk y sus colaboradores han dado, al parecer, una demostración directa de este hecho, ya que mediante la administración de cloruro de cobalto al cuy, han logrado disminuir notablemente la producción de glucagón por destrucción de las células alfa. Resultados semejantes han sido obtenidos por Cavallero y por Fodden y Read; estos últimos investigadores señalan, además, que la sintalina A parece inhibir completamente la función glucogenolítica del páncreas, que no modifica la actividad de las células beta y que, cuando a un animal se le inyectan simultáneamente aloxana y sintalina A, los extractos pancreáticos de él obtenidos carecen tanto de efecto hiperglucemiante como de efecto hipoglucemiante.

Para Volk y sus colaboradores, la inyección intravenosa de cloruro de cobalto se traduce por hiperglucemia transitoria y origina alteraciones selectivas de las células alfa; pero como la regeneración de estas células se inicia seis días después y las manifestaciones hiperglucemiantes continúan, los autores suponen que la hiperglucemia es producida por acción tóxica del cloruro de cobalto sobre el hígado.

Según Goldner, Volk y Lazarus, si bien los extractos de páncreas normales y de animales tratados con aloxana producen hiperglucemia transitoria cuando son inyectados por vía venosa a conejos o perros en ayunas, el mismo resultado se obtiene al inyectar extractos de páncreas de animales tratados con cloruro de cobalto y en los cuales han sido dañadas las células alfa; este resultado parece señalar, según los autores, que el factor hiperglucemiante no es producido en las células alfa, sino en algún otro sitio del páncreas.

El sitio de producción de este factor es evidentemente el páncreas como ha sido demostrado en repetidas ocasiones, ya que, aparte de las células tipo alfa encontradas en algunas porciones de la mucosa gastrointestinal, todos los demás órganos y tejidos, incluyendo el hígado, carecen de ellas y no puede sostenerse que constituyan lugares de producción de este factor.

La naturaleza hormonal de dicho principio también parece fuera de duda y los estudios de Foa y sus colaboradores han demostrado, mediante experimentos de circulación cruzada el paso a la sangre, de una substancia hiperglucemiante que, conjuntamente con la insulina es secretada por el páncreas. Sin embargo, Weisberg y sus colaboradores expresan la idea de que la naturaleza hormonal del factor no se encuentra comprobada.

El sitio de acción del factor glucogenolítico es el hígado y a ese respecto cabe señalar que Sutherland y Cori han notado que cuando se destruye la organización celular del tejido hepático y cuando el experimento se efectúa en anaerobiosis, el efecto glucogenolítico no aparece.

El mecanismo de acción de ese factor ha sido estudiado ampliamente por los mismos investigadores, quienes encuentran semejanzas notables entre el mecanismo de acción de la epinefrina y de otras substancias simpaticomiméticas y el mecanismo del factor glucogenolítico; efectivamente, la epinefrina en sus variedades levógira y dextrógira, el arterenol en sus dos mismas variedades y la efedrina, provocan glucogenolisis, y tanto la epinefrina como el factor glucogenolítico originan el mismo grado de despolimerización del glucógeno hepático en cortes de hígado estudiados *in vitro* y además sus efectos se ejercen separadamente, es decir, no son de naturaleza aditiva; ambos agentes, epinefrina y factor hiperglucemiante, requieren la presencia de fosfatos y todo permite asegurar que actúan sobre el mismo sistema enzimático del hígado, que según los investigadores mencionados, es el sistema fosforilasa. Los agentes glucogenolíticos, en efecto, elevan la concentración de fosforilasa activa tanto *in vivo* como *in vitro* y hacen aparecer, como resultado de su acción, aumentos en la cantidad de glucosa-1-fosfato y de glucosa-6-fosfato. La fosforilasa interviene en la incorporación de fósforo inorgánico a la molécula de glucógeno, necesaria para la despolimerización posterior con formación de glucosa-1-fosfato, posteriormente de glucosa-6-fosfato y finalmente de glucosa; las reacciones quedan expresadas en la siguiente forma:

Glucógeno + fosfato inorgánico
(Fosforilasa)

Glucosa-1- fosfato
(Fosfo-gluco-mutasa)

Glucosa-6- fosfato
(Fosfatasa)

Glucosa + fosfato inorgánico.

Es interesante señalar, con respecto al mecanismo anterior, que el aumento de glucógeno hepático y muscular provocado experimentalmente por la cortisona se explica, según Kerppola, por la depresión que esta hormona ejerce sobre la fosforilasa; el autor encuentra que, en animales tratados con 4 ó 5 miligramos de cortisona, la actividad fosforilásica se inhibe hasta un 50 por ciento y que, cuando se administran de 10 a 20 miligramos, se inactiva por completo y el glucógeno hepático aumenta 20 ó 30 veces y el muscular 3 ó 4 sobre las proporciones normales. Efectos semejantes han sido señalados por Helmer y Root mediante el empleo de la hormona adrenocórticotrófica, explicable por la producción de cortisona bajo su estímulo.

Otro aspecto interesante relacionado con la actividad fisiológica del factor hiperglucemiante, es la inhibición que ejerce sobre las reacciones bioquímicas relacionadas con la síntesis de las grasas: Haugaard y Stadie, en efecto, encuentran que tanto la epinefrina como el factor hiperglucemiante deprimen la incorporación del acetato en ácidos grasos, y Haugaard y Haugaard señalan que, además del acetato, el factor inhibe a la glucosa y a la fructosa radioactivas en el proceso de síntesis de los ácidos grasos.

El efecto del factor hiperglucemiante purificado sobre diabéticos y sobre personas normales ha sido estudiado por Pincus, quien encuentra que en pacientes con diabetes lábil, o sea con hiperglucemias relativamente elevadas y de tratamiento difícil, se produjo un aumento ostensible del azúcar sanguíneo, mientras que en diabéticos estables, o sea en aquellos en los que la glucemia no es muy elevada y se disminuye con relativa facilidad mediante insulina, el aumento de la glucemia fue menor; finalmente, en las personas normales, la hiperglucemia que se produjo fue muy moderada.

Es de esperarse que las futuras investigaciones sobre este factor arrojen nuevas luces sobre los aspectos fisiopatológicos y etiopatogénicos de la diabetes, y contribuyan a la utilización de procedimientos terapéuticos aún más efectivos.

RESUMEN

Se presenta una revisión cuidadosa del conocimiento actual sobre el factor hiperglucemiante del páncreas; factor que constituye una hormona, de acción antagónica a la insulina, y que se produce seguramente en las celdillas alfa de los islotes de Langerhans.

El sitio de acción de dicha fracción hiperglucemiante y glucogenolítica es el hígado, y su mecanismo de acción parece ser, como el de otras sustancias simpaticomimétricas, sobre el sistema enzimático de la glándula hepática.

El conocimiento mejor de esta nueva sustancia hormonal, promete abrir nuevos horizontes en la comprensión de la fisiopatología de la diabetes mellitus y, consecuentemente, en el tratamiento de estos enfermos.

SUMMARY

A careful revision of the present knowledge on the pancreatic hyperglycemic factor is presented. It represents a hormone whose action is antagonist to insulin, and which is most probably produced by the alpha cells of the islets of Langerhans.

Such factor exerts its action at the level of the enzymatic system of the liver, in which it resembles sympaticomimetic drugs.

A better knowledge of this hormonal substance seems to foster our understanding of the pathologic physiology in diabetes mellitus and therefore, offers a new hope in the treatment of diabetic patients.

BIBLIOGRAFIA

- Audy, G., Kerly, M.: The Content of Glycogenolytic Factor in Pancreas from Different Species. *Biochem. J.* 52: 77. 1952.
- Cavallero, C.: Etudes sur le Facteur Hyperglycémiant du Pancréas (Glucagon). *Rév. Canad. de Biol.* 12: 509. 1953.
- Dragstedt, L. R., Allen, J. G., Smith, E. M.: Extensive Insulin Tolerance in Diabetic Dogs. *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.* 54: 292. 1945.
- Elrick, H. Pancreatic Hyperglycemic Factor and Growth. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 82: 76.
- Foa, P. P., Weinstein, H. R., Smith, J. A.: Secretion of Insulin and of a Hyperglycemic Substance Studied by Means of Pancreatic-femoral cross-circulation Experiments. *Am. J. Physiol.* 157: 197. 1949.
- Foa, P. P., Santamaria, L., Berger, S. Smith, J. A., Weinstein, H. R.: Effects of the Hyperglycemic Glycogenolytic Factor (HGF), Epinephrine and Insulin in Normal and Depancreatized Dogs. *Proc. Soc. 80: 635. 1952.*
- Fodden, S. H., Read, W. O.: The Activity of Extracted Pancreatic Hyperglycemic Glycogenolytic Factor After Cobaltous Chloride and Synthalin A. *Endocrinology.* 54: 303. 1954.
- Gaston, E. A.: Total Pancreatectomy. *New England J. Med.* 238: 345. 1948.
- Gibbs, C. B. F., Root, E. W. Jr., Murlin, J. R.: The Glucogenic Substance in Extracts of Pancreas and Other Tissues. *Quart. J. Exper. Physiol.* 13: 128. 1923.
- Goldner, M. G., Volk, B. W., Lazarus, S. S.: Effect of Alpha-Cell Destruction on the HGF Content of the Canine Pancreas. *J. Clin. Endocrin. Met.* 14: 184. 1954.
- Haugaard, E. S., Stadie, W. C.: The Effect of Hyperglycemic Glycogenolytic Factor and Epinephrine on Fatty Acid Synthesis. 200: 753. 1953.
- Haugaard, E. S., Haugaard, Niels: The Effect of Hyperglycemic Glycogenolytic Factor on Fat Metabolism of Liver. *J. Biol. Chem.* 206: 641. 1954.
- Heard, R. D. H., Lozinski, E., Stewart, L., Stewart, R. D.: An Alpha Cell Hormone of the Islets of Langerhans. *J. Biol. Chem.* 176: 857. 1948.
- Helmer, O. M., Root, M.: The Effect of ACTH and Cortisone on the Hyperglycemic Response to Glucagon. *Endocrinology.* 54: 338. 1954.
- Houssay, B. A., Orias, O., Sara, L.: The Mechanism of Action of Alloxan on Blood Sugar. *Science.* 102: 197. 1945.

- Kazal, L. A., Wolfe, E. K., Spicer, D. S., Barnes, R. H.: Hyperglycemic Properties of Crude Pancreatic Proteins. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 74: 8. 1950.
- Kerppola, W.: Inhibition of Phosphorylase with Cortisone and its Activation with Adrenaline in the Rabbit. *Endocrinology.* 51: 192. 1952.
- Olsen, N. S., Klein, J. R.: Hyperglycemia Induced by Certain Insulin Preparations. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 66: 86. 1947.
- Pincus, I. J.: Effect of Hyperglycemic-Glycogenolytic Factor on Blood Sugar of Patients with Diabetes. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 74: 377. 1950.
- Ricketts, H. T., Brunshwig, A.: Effects of Total Pancreatectomy in a Patient with Diabetes. *Am. J. Med.* 1: 229. 1946.
- Sutherland, W. E., Cori, C. F.: Influence of Insulin Preparations on Glycogenolysis in Liver Slices. *J. Biol. Chem.* 172: 737. 1948.
- Sutherland, W. E., De Duve, Ch.: Origin and Distribution of the Hyperglycemic-Glycogenolytic Factor of the Pancreas. *J. Biol. Chem.* 175: 663. 1948.
- Sutherland, W. E., Cori, C. F., Haynes, R., Olsen, N. S.: Purification of the Hyperglycemic-Glycogenolytic Factor from Insulin and from Gastric Mucosa. *J. Biol. Chem.* 180: 825. 1949.
- Sutherland, W. E., Cori, C. F.: Effect of Hyperglycemic-Glycogenolytic Factor and Epinephrine on Liver Phosphorylase. *J. Biol. Chem.* 188: 531. 1951.
- Thorogood, E., Zimmermann, B.: The Effects of Pancreatectomy on Glycosuria and Ketosis in Dogs Made Diabetes by Alloxan. *Endocrinology.* 37: 191. 1945.
- Volk, B. W., Lazarus, S. S., Goldner, M.: Alpha Cell Damage and Blood Sugar Changes in Rabbits After Administration of Cobalt. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 82: 406. 1953.
- Weisberg, H. F., Caren, R., Huddelstun, B., Levine, R.: Effects of the Hyperglycemic-Glycogenolytic Factor HGF Found in Insulin Preparations. *Am. J. Physiol.* 159: 98. 1949.
- Young, F. G.: The Anterior Pituitary Gland and Diabetes Mellitus. *New England J. Med.* 221: 635. 1939.

COMENTARIO AL TRABAJO DEL DR. ROBERTO LLAMAS

SALVADOR ZUBIRÁN
Académico de número

El mantenimiento de un nivel de glucosa sanguíneo, siempre el mismo, con variaciones dentro de límites estrechos, es la resultante de la intervención de múltiples factores armónicamente eslabonados y regidos por el sistema endócrino. La intensidad de absorción de la glucosa en el intestino, disminuye considerablemente en los animales hipofisectomizados y aumenta, por el contrario, por la inyección de tiroxina o en el hipertiroidismo clínico; dicha absorción está, por lo tanto, ajustada a las necesidades metabólicas de los tejidos, mediante la acción hormonal y constituye el primer eslabón de la cadena de procesos que impiden la elevación exagerada de la glucosa sanguínea o su disminución peligrosa.

Un segundo conjunto de fenómenos metabólicos se suceden en el hígado: por glucogénesis, la glucosa absorbida en el intestino se transforma en glucógeno y se almacena; por gluconeogénesis se sintetiza el glucógeno partiendo de sustancias no hidrocarbonadas, como las proteínas; y por otra parte, por glucogenolisis, este órgano transforma el glucógeno en glucosa, para enviarla al torrente circulatorio, en las cantidades necesarias para la vida celular.

Todos estos fenómenos están igualmente regidos por factores endócrinos. Unos, como las hormonas corticales, incrementan la síntesis de glucógeno, partiendo de los productos de la desintegración proteica, o como la insulina, que intensifica la glucogénesis utilizando el aporte exógeno de hidratos de carbono, y otros, como la adrenalina o el factor glucogenolítico del que nos ha hablado el doctor Llamas en esta ocasión, que acelera la transformación del glucógeno en glucosa.

En el riñón tiene lugar la tercera etapa de este delicado mecanismo de homeostasis. La glucosa del plasma pasa por filtración a formar parte del fluido glomerular o es totalmente reabsorbida y devuelta a la circulación, por la actividad de los túbulos renales; la capacidad de resorción tiene un límite que se sobrepasa en la hiperglucemia, límite que constituye lo que se ha llamado "umbral de eliminación renal" y sobre el que actúan,

de la misma manera que en el intestino, las suprarrenales y la tiroides, aumentando la capacidad de resorción.

Es indudablemente en el hígado donde tienen lugar los más importantes procesos que norman la gluco-regulación, ya que este órgano es la única fuente de glucosa que provee al torrente circulatorio de ese material energético.

La utilización y el consumo de la glucosa en los tejidos se realiza mediante otro conjunto de procesos cuya intensidad es un factor que también modifica el nivel de glucosa sanguíneo. Tres fundamentales procesos metabólicos intervienen en la utilización de la glucosa por los tejidos: el más importante, es la formación de glucógeno y de glucosa-6-fosfato, bajo la acción catalítica de la enzima hexoquinasa. El segundo se realiza por la acción de una serie de enzimas y acciones catalíticas que efectúan las reacciones metabólicas del ciclo del ácido tricarbóxico que termina con la formación de bióxido de carbono y agua; y el tercer proceso lo constituyen las reacciones que conducen a la formación de ácidos grasos. Estas últimas reacciones, por su magnitud, son las más importantes, ya que, casi sin límite, pueden dar lugar a la formación de reservas de energía en los depósitos de grasa del cuerpo.

Son sólo parcialmente conocidos los procesos químicos que se desencadenan y los factores enzimáticos y hormonales que intervienen en esa complicada serie de reacciones, pero aquí también las glándulas de secreción interna tienen acción fundamental.

La insulina interviene en los tres procesos descritos. En la glucogénesis y formación de glucosa-6-fosfato, se sospecha que actúa mediante acción antagónica de una hormona hipofisiaria que inhibe ese proceso metabólico. En las reacciones cíclicas, aun cuando no se conoce su intervención exacta, sí se tienen razones para asentar que interviene directamente, tanto en estas reacciones como en la transformación de la glucosa en ácidos grasos. Este último aspecto tiene particular interés, porque la ingestión excesiva de hidratos de carbono en la alimentación, y la participación que la insulina tiene en su transformación en grasa, hacen sospechar cuáles pueden ser las relaciones entre la obesidad y la diabetes y la frecuente intervención de aquel estado en el desarrollo de la enfermedad.

La formación de grasa en la obesidad demanda una constante aportación de insulina que sobrepasa los límites de la capacidad del páncreas para producirla, de lo que deriva una insuficiencia relativa de ese órgano, cuya persistencia, por tiempo prolongado, puede resultar en deficiencia permanente, dando lugar a lo que Lawrence ha llamado la "diabetes lipotórica".

La complicada acción endócrina que interviene en la gluco-regulación se efectúa, como ha sido dicho antes, por medio de fuerzas sinérgicas y antagónicas que, como acontece en otros procesos de homeostasis, se ejercen armónicamente.

El factor glucogenolítico, motivo de la interesante revisión que presenta en esta ocasión el doctor Llamas, es una nueva hormona pancreática, que constituye otro ejemplo de la coexistencia en una misma glándula de secreción interna, de producción de hormonas de acción antagónica, hecho que singulariza a las glándulas endócrinas y que parece necesidad vital para la conservación del medio interno.

Así, la córticotrofina y la somatotrofina hipofisiarias son en algunos aspectos antagónicas; lo son también la desoxicórticosterona y la cortisona suprarrenales; el ovario y el testículo producen ambos las hormonas opuestas, androgénicas y éstrogénicas; las secreciones medulares, adrenalina y noradrenalina son asimismo antagónicas en algún aspecto de su acción; y de la misma manera en el páncreas, al lado de la insulina, importante factor en la glucogénesis, existe esta hormona recientemente encontrada que acelera la glucogenolisis. Su descubrimiento es importante, además, porque se ha llegado a descubrir, al fin, una incógnita largo tiempo perseguida y que fue motivo de numerosos trabajos e hipótesis: la función de las celdillas alfa de los islotes de Langerhans. Recordemos que entre otras hipótesis, se creyó que era el sitio de la secreción de una hormona lipotrófica.

Este avance logrado en el conocimiento de las funciones endócrinas del páncreas, tiene una gran significación, no sólo por ese hecho, sino porque se llega así a conocer mejor la etiopatogenia de la diabetes.