

ACTUALIDADES

EL FACTOR LIPOTRÓPICO DEL PÁNCREAS (LIPOCAICO) DE DRAGSTEDT

Páncreas. — Doctrina sobre una nueva increción. Cuando Fischer (1) comprobó que los perros pancreoprivos, pese al aporte insulínico, morían en tiempo variable con lesiones hepáticas y esclerosis en las arterias y válvulas aórticas, surgió la íntima convicción de la existencia en el páncreas de un nuevo factor, distinto de la insulina, al cual debían subordinarse los disturbios metabólicos, referidos en tales condiciones experimentales.

Allan, Bowie, Robinson (2), ratificando estos hechos, llamaron la atención sobre los signos de insuficiencia hepática, consignando un fenómeno que resultaría capital para precisar la genética tan controvertida de las perturbaciones nutritivas: la adición de páncreas crudo, fresco, de bovino, a la dieta, era capaz de mantener con sobriedad durante años, a los animales sometidos a la operación antedicha. (Mc Leod).

Estos conceptos se mantuvieron inalterables hasta 1930, en que Hershèy y Soskin (3), (4), señalaron que la lecitina de huevo era capaz de sustituir al páncreas crudo en la prevención de la infiltración grasa y en la manutención de la supervivencia de los animales despancreatizados, referencia de valor conceptual, al invalidar la hipótesis de Ralli y col. (5) según la cual, la muerte de los animales debía ser imputada a perturbaciones absortivas, generadas por la falta de acción enzimática del jugo pancreático. Años después, Best, Ferguson, Hershey (6), (7), aclaran que es la colina, el componente activo, que en el complejo de la lecitina, ostenta esos atributos sustitutivos y hepatoprotectores, aun cuando Ralli-Flaun-Ranta, habían enseñado, que el control del hígado grasoso por el páncreas crudo, era más efectivo de lo que cabía suponer por su tenor en fosfolípidos.

Teoría del lipocaico. — Estas nociones adquieren empero, un derrotero preciso, recién a partir de 1936, cuando por las sucesivas comunicaciones de Dragstedt, Van Prohaska, Harms (8), demostróse que los efectos del páncreas crudo, debían imputarse a una nueva hormona metabólica, a la que designaron «lipocaico» (del griego: «lipo» grasa y «caico», yo quemé), denominación que refleja su primordial intervención en los mecanismos oxidativos de los lípidos (fat metabolizing hormone).

Para apreciar en toda su trascendencia esta novísima concepción, es provechoso estudiar, aun sucintamente, las perturbaciones inherentes a la pancreatectomía total, en los perros mantenidos con régimen insulínico.

La ocurrencia sintomática, precoz o tardía, conduce invariablemente a la muerte en un lapso de pocos días, acusando los animales, acentuada pérdida ponderal y del apetito, apatía, astenia, vómitos, diarrea e ictericia, siendo fácil evidenciar mediante la prueba de la bromosulfonftaleína, la franca retención del colorante.

Las alteraciones metabólicas preponderantes, se exteriorizan por aumento de la sensibilidad insulínica, disminución de la glucosuria y concerniente a los lípidos: progresivo descenso de su tenor en sangre hasta alcanzar la mitad de los valores normales. Para Chaikoff, la caída global, abarca los ácidos grasos totales, los fosfolípidos y el colesterol libre y esterificado.

Este cuadro de verdadera «insuficiencia de lipocaico», queda integrado con la aparición de un hígado aumentado de volumen, blando y amarillento, por incremento del contenido en glicéridos, que llegan a representar cerca del 40 por 100 (9).

Si se particulariza el estudio de este hígado grasoso, se pondrá de manifiesto como difiere del subsecuente al déficit insulínico, por su aparición tardía, por acompañarse de hipolipemia y otros signos de insuficiencia. Además, el depósito, al realizarse en la periferia lobulillar, bajo forma de gotas gruesas, altera la textura normal; el acúmulo grasoso por simple efecto mecánico origina anoxemia local,

que a su vez acrecienta la infiltración pero al igual que en la tumefacción turbia, obran procesos autolíticos intravitales, que inducen al desequilibrio entre el acúmulo y eliminación de las sustancias anormalmente almacenadas. La célula hepática, desempeña pues un rol importante en este tipo de infiltración grasa patológica y ello se acredita por la concomitante insuficiencia funcional (10).

Dragstedt (11) ha mostrado como ciertas fracciones pancreáticas, previenen y curan radicalmente los síntomas anotados, restablecen rápidamente el apetito y peso, hacen desaparecer las manifestaciones del déficit hepático y el dismetabolismo glucídico. La lipemia retoma los valores fisiológicos, el hígado graso regresa en 2-3 semanas y de todo ello deriva la supervivencia del animal, indefinida mientras se proceda al suministro del factor lipotrópico e insulina. La gran secreción de glucosa, o el aumento de tolerancia a la insulina, que siguen al tratamiento, sugieren la presunta conversión de la grasa en glucosa, a expensas de su fracción glicérica o quizá de los mismos ácidos grasos.

La concatenación de experiencias que reseñamos, condujo a Dragstedt a admitir la existencia de una nueva increción pancreática, que obrando sobre el metabolismo de los lípidos, permite la combustión de los ácidos grasos y su conversión en glucosa, evita el depósito excesivo de glicéridos y restituye a la normalidad, los fenómenos metabólicos conexos (12), (13), (14), (15), (16).

Esta nueva hormona, el lipocaico, sería segregada por las células *a* de los islotes de Langerhans, que las técnicas de Lowe, Bensley, Martin, Gomary, Mallory, han distinguido de las elaboradoras de insulina, en virtud de su peculiar distribución insular, sus gránulos hidrosolubles y sus especiales afinidades tintoriales (17), (18). Wolmer ha podido obtener lipocaico, a partir de estas células y como la glucosa origina en cobayos, lesiones electivas de estos elementos y simultánea deposición grasa hepática, parece abonarse aquella suposición de una función incretora específica celular.

Nuevos aportes experimentales. — Las críticas formuladas a la existencia del lipocaico, sólo han venido a consolidar firmemente el valor conceptual de esta doctrina.

Wilder ha pretendido atribuir a la acción discontinua de la insulina, la responsabilidad de las lesiones descritas por Dragstedt, pero la sustitución por protamina-zinc-insulina, a efectos de prolongar tal acción, no ha hecho sino agravar el pronóstico, al facilitar el desencadenamiento de crisis hipoglucémicas.

Tampoco puede admitirse que las casuales sean desórdenes de la absorción intestinal, por falta de jugo pancreático, por cuanto con la ligadura de los conductos excretores o su fistulización, no se ha logrado obtener hiperglucemia ni glucosuria y porque de consuno, la adición de enzimas, empeora la situación, al acelerar la aparición del hígado graso. Allen y col. (19), practican la fistulización de 17 perros adultos, en rigurosas condiciones experimentales (régimen adecuado), con 40 por 100 de grasas en la alimentación — Ringer endovenoso — aporte de alcalinos para evitar úlceras gástricas —. Pese a la esteatorrea peculiar de la deficiencia exocrina, 15 de los animales presentaban hígados normales sin la hipolipemia característica y los dos restantes una tasa de grasa en el hígado, que no ultrapasaría el 14 por ciento del peso del órgano fresco.

La objeción de Chaikoff, sobre dispensabilidad del lipocaico en los perros pancreatectomizados con dieta e insulina, parecía constituir un rudo golpe a la hipótesis de requerimiento sustentada por Dragstedt. Chaikoff, al igual que Pennaro y Simonet, había logrado la supervivencia de animales, en las condiciones precitadas, por espacio de varios años. Empero, Dragstedt, había ya sentado, que un porcentaje de perros (aproximadamente el 8 por 100) no acusaban signos de insuficiencia, por lo que al refutar aquella objeción, insiste en que Chaikoff, ha escogido animales asintomáticos al mes de operados, que ingresarían en el grupo aludido y que además ese investigador (aun con dietas hipograsas) ha generado en sus perros ostensibles manifestaciones deficitarias, como la hipolipemia y el hígado graso.

Factores que condicionan la experimentación. — En sucesivas contribuciones al tema, Chaikoff con Kaplan (20), (21), (22), (23), (24) ha reconocido la actividad lipotrópica del tejido pancreático, admitiendo la existencia de dos factores: uno

termolábil que controla el nivel de los lípidos en sangre y otro termostable que previene su depósito. Debemos a estos autores, un aporte realmente significativo, que no ha recibido consecutivamente la atención merecida y es que todos los hígados grasos difieren en su composición, mecanismo de producción y respuesta a los agentes lipotrópicos. De haberse atendido esta prevención, no habría surgido tanta polémica y confusión en torno al problema del lipocaico (McHenry-Patterson) (25).

Efectivamente, Ralli y Rubín, habían sugerido la presencia de un factor «lipogénico» positivo en las dietas comunes y Blatheryick y col. (26), (27), (28), (29), obtuvieron deposición grasa, administrando hígado, efecto que Beeston-Wilkinson (3), atribuyeron al contenido en colesterol. Sólo cuando McHenry-Gray-Longenecker-Gavin, etc. (31), (32), investigando en ratas los efectos del complejo B, sobre la síntesis grasa, usaron a título de suplemento vitamínico, extractos alcohólicos de hígado obteniendo hígados grasos, pudieron individualizarse los agentes responsables de tan sorprendentes efectos, ya que idéntica alteración pudo reproducirse con la administración conjunta de biotina, ácido pantoténico, tialmina, riboflavina y pirodoxina.

El hígado así generado, «tipo biotina», extremadamente rico en colesterol es altamente refractario a la colina, pero puede ser prevenido con el uso del lipocaico, a pesar de la singular propiedad antilipotrópica del colesterol, basada en la depresión de la «velocidad de vuelta» de los fosfolípidos hepáticos (33).

La unificación de técnicas y raciones básicas, es pues, la condición «sine qua non», para comparar resultados en los animales de experimentación; su transgresión justifica las controversias y dispares interpretaciones en investigadores tan eminentes.

En primer término, la interacción lipoproteica interfiere netamente y ello corroborado experimentalmente, remeda y apoya la clásica teoría de Virchow, que sustentaba la progenie albuminosa de las grasas en los procesos degenerativos intercelulares. El tenor en prótidos exógenos, regula entonces el grado de infiltración grasa; los trastornos del catabolismo proteico provocan hipercolesterolemia con degeneración adiposa y recurriendo a la plasmáfesis puede testimoniarse la conexión entre el descenso de albúminas y el incremento en colesterol, cual ocurre en los caquéticos. Todos estos fenómenos que muestran la influencia ejercida por lo prótidos en el almacenaje y transporte de la grasa animal, se vinculan hoy al contenido en aminoácidos precursores (metionina) que actúan por transferencia de sus metilos lábiles (34), (35), (36).

Best y col., si bien enaltecen el rol de la colina, operan con dietas ricas en proteínas y carbohidratos, pero pobre en grasas y sin adicionales vitamínicos, mientras Dragstedt, en sus perros, ha recurrido a elementos ricos en grasas, que lógicamente aceleran la infiltración. Además, una razón poderosa se opone a la creencia sustentada por Best; mientras que el mínimo de colina es de 2 gr. diarios, fracciones pancreáticas especiales, son efectivas oral y parenteralmente en dosis de 60-100 mgr conteniendo apenas 1-2 % de colina libre (37).

Best - Ridout - Aylward - Holt - McKay, etc. (38), infieren de sus experiencias la inactividad del lipocaico en «ratas normales», pero en oposición, Channon Loach-Tristram (39), reportan resultados positivos, cuando las ratas son sometidas al colesterol y con Kaplan-Chaikoff, remarcen el contraste reaccional de los perros pancreoprivos, los cuales a la inversa de aquellos animales, desarrollan hígados grasos, incluso con dietas ricas en proteicos. Además, McKay (40), ha verificado la acción lipotrópica del lipocaico, sobre el hígado graso, condicionado por el régimen hipoproteico e hipergraso en la rata. Clark y col. (41), comparten este punto de vista, pues el lipocaico es eficiente en ratas sometidas a dietas pobres en proteínas (5 %), pero ricas en grasas e hidrocarbonados y con adición de los componentes del complejo B. En tal efecto, no pueden interferir la colina ni la metionina, pues los análisis químicos revelan inexistencia de la primera y escaso tenor de la segunda (1.25 %).

Best-Campbell-Julian-Clark (42), (43), señalan que la cetonemia, cetonuria y el hígado graso, resultante de la acción de los extractos ánterohipofisarios (Birn-

Ling-Anselmino-Hoffman-Stepphum) (44) pueden ser prevenidos, mediante el uso del lipocaico, acción antagonista ésta, de la que carece un compuesto lipotrópico tan activo como la colina.

Gavin-Patterson-McHenry (45), como resultado de prolijos trabajos comparativos, insisten en que la definición del grado de actividad lipotrópica de una sustancia, exige como requisito previo, la enunciación del mecanismo genético del hígado graso, sobre el cual se experimenta. Estudiando en Toronto, el lipocaico cedido por Dragstedt, confirman su eficacia para prevenir la deposición grasa en las ratas y atribuyen tal efecto a su actividad, sinergizada por la del inositol, en el contenido, en cantidad apreciable y que presuponen se liberaría en determinadas circunstancias, de un compuesto aun mal definido.

Insuficiencia del lipocaico en patología. — Pueden llegar a concebirse para la insuficiencia del lipocaico, una real autonomía nosográfica (Lichtman) (46), si con los clínicos franceses se considera al páncreas, como una glándula que pese a su individualidad anatómica, mantiene con el hígado estrechas relaciones y analogías de todo tipo (Carnot). El origen embriológico común, la similitud textural entre hepatón e islote de Langerhans, la sinergia funcional canalicular, los ganglios linfáticos tributarios comunes sugieren un paralelismo fisiopatológico, que se evidencia netamente en la ictericia catarral (Loefer-Soubrié), cirrosis pigmentaria, etc., pero sobre todo en el síndrome morbos, que constituye la diabetes.

Hígado y páncreas aparecerían entonces, a través de esta concepción, como dos órganos encargados armónicamente de regular los metabolismos de los tres grupos fundamentales de sustancias: albúminas, grasas e hidratos de carbono; es ésta la razón por la cual el síndrome hepato-pancreático que presupone la diabetes, constituye una entidad que no debe el clínico empeñarse en disociar (Parurier) (47), (48), (49).

De Robertis (50), ilustra la participación de ambas glándulas al describir histológicamente, en el hígado de perros con diabetes pancreática experimental: glicogenólisis y disminución del volumen celular con aumento de la grasa. La producción de diabetes hipofisaria experimental (con extractos ánterohipofisarios alcalinos) (51) implica aumento del volumen celular, del glucógeno y en gran escala de la grasa perilobulillar.

Insuficiencia del lipocaico en clínica. — *Diabetes. (Magra Simple-Infantil.)* — De estas premisas, surgen las inferencias clínicas de la experimentación conducida por Dragstedt. Los resultados que el investigador de Chicago, describe por efecto de la pancreatectomía total en el perro, pueden superponerse a las manifestaciones de la llamada *diabetes magra o con desnutrición*, forma clínica en la cual, como han enseñado Labbé-Nepveux, el desequilibrio nutritivo, reside no sólo en el metabolismo hidrocabonado, sino predominantemente en el lipoprotéico.

En la forma clínica, es fácil constatar en los pacientes emaciación, astenia, hepatomegalia con sensibilidad difusa directamente vinculada a la migración grasa y degeneración hidrónica adicional (Geelmuyden), glucosuria espontánea o alimenticia, irreductible, que no desaparece sino transitoriamente por el suministro de insulina: tolerancia nula a los hidratos de carbono, cetonemia, cetonuria y como complicaciones, precoma y frecuentemente tuberculosis insidiosa (diabetes por anhepatía). Existe aquí una verdadera deficiencia en la asimilación de lipoproteicos o en su fijación por los tejidos e hiperlipemia, tanto más acentuada cuanto más grave el proceso, pudiendo alcanzar valores superiores, en diez veces a los normales (Baudoin).

Según el propio Dragstedt, en la diabetes humana, deben distinguirse dos tipos de hígado graso, subordinados al déficit en insulina o en lipocaico y de esta dependencia surgen los notables resultados terapéuticos reportados por Grayzel-Radwin (53), (53), Snell-Confort (54), en *hepatomegalias rebeldes y en pancreatopatías difusas con simultánea insuficiencia hepática* (55).

Rosenberg (56), en un adulto diabético con hepatomegalia pertinaz, rebelde a la dieta e insulina, pudo verificar gracias a la biopsia impuesta por trastornos intercurrentes, la regresión absoluta de la infiltración grasosa por la sola administración del lipocaico.

Browne-Thomas (57), comentan un caso de hepatomegalia en que la laparotomía exploradora, exhibió un hígado blando, abigarrado y amarillento y el páncreas atrófico y de consistencia carcinomatosa por la difusa fibrosis. Al exaltar la sintomatología carencial emergente de esta última alteración, enseñan como fué posible controlar todas las perturbaciones, en especial de la lipemia, del test de Hanger y el hígado graso, utilizando el nuevo factor descubierto por Dragstedt.

Los controles funcionales en diabéticos, son igualmente significativos, ya que arrojan un 28 % de casos de insuficiencia hepática. En su copiosa estadística sobre hepatomegalias infantiles, White y col. (58), destacan la alta incidencia del déficit glandular, en armonía con las antiguas descripciones de Von Mehring y Minkowsky de hígados grasos, resultantes de la diabetes por pancreatomegalia experimental.

Mas intrincado, es lo concerniente al tratamiento de *diabéticos no complicados*. Los regímenes clásicos, ricos en grasa y pobres en albúminas, favorecen la acidosis, aun con dietas hipocalóricas, si nos atenemos a las opiniones de Allan-Joshin-Leclerc-Lefevre-Peters-Hubbard y por tanto, reclaman la institución de un recurso que asegure la perfecta combustión grasa. Aunque hoy, a raíz de los clásicos trabajos de Adlesberg-Lorges (59), priva el criterio de la restricción grasa, la utilidad inmediata de una fracción lipotrópica, surge como un medio tendiente a la regulación metabólica, que permita un aporte calórico eficiente en los desnutridos, aumentando la tolerancia grasa; normalice los lipoides séricos, en las insuficiencias pancreáticas bipolares (Mauriac-Servantié-Baron) (60) y realice simultáneamente la profilaxis de las complicaciones.

Diabetes complicada. — La prevalencia de *lesiones arteriales en la diabetes* ha sido reconocida por autores de la talla de Joslin (61), (62), para quien el mayor peligro en la citada enfermedad, no reside en el coma, sino en las alteraciones vasculares (ateromatosis, esclerosis arteriolar difusa, esclerosis de Monckeberg) y en las lesiones coronarianas, que se hallan bajo el influjo del contenido en grasas de la alimentación. Rabinowitch (63) sostiene que la hipercolesterolemia es la causa fundamental de la enfermedad arterial y Leary (64), afirma categóricamente, que la aterosclerosis, resulta de la perturbación colesterólica, cuando por el curso de los años, los lipófagos globulares y fibrolipófagos subendoteliales, pierden su aptitud metabólica y generan colágeno con la subsecuente obliteración que deriva de su localización en la intima vasal. (Labbé-Heitz) (65). Dragstedt y col. (66), reportan el desarrollo de ateromatosis y arterioesclerosis típicas, en sus perros despancreatizados mantenidos en su laboratorio de Chicago, de 6 a 9 meses y en conejos, animales electivos para estudiar la arterioesclerosis experimental, ha podido verificarse como lipocaico, unido a la dieta rica en esteroides, previene la aparición de la hipercolesterolemia y las lesiones ateromatosas aórticas, por lo que pueden concebirse todas estas perturbaciones, al igual que la acetonemia y gangrena, como «dislipidosis» (Van Bogaert), tributarias de una terapéutica específica con la nueva increción pancreática.

Enfermedades por atesoramiento. — *Lipidosis.* — Las tesaurosismos constituyen un campo fecundo para estudiar fisiopatológicamente el desequilibrio lipoproteico, que conduce al almacenamiento patológico y para interpretar conceptos sobre la capacidad reaccional sistemática frente a los estímulos patológicos exoendógenos. Según Thannhauser-Mogendantz (67), (68), la hiperlipemia funciona como mordiente promoviendo la producción de lípidos intracelulares, que se almacenan y retienen «in situ». No obstante, como ciertos individuos, pese a las determinaciones químicas, no presentan cuadros de «atesoramiento», cabe suponer que es requerida una predisposición especial de los elementos del retículo-endotelio, según la hipótesis que Jadassohn formulara para el caso especial del xantoma de los diabéticos y que puede hacerse extensiva a la xantomatosis familiar, el síndrome de Urbach-Wiethe, a las policorias idiopáticas y en rigor a las restantes lipidosis.

Para Bloch, por mecanismo intracelular de defensa, los lípidos circulantes son retenidos cuando han sobrepasado su «umbral» de tolerancia. Verificada la floculación, el suspensoide lipoproteico sería removido, por la actividad granulopéxica tisular (colesterosis metaplásica retículo-histiocitaria) (69).

Lipidosis sistémicas. — Epstein distingue la histiocitomatosis por almacenamiento de las proliferativas e hiperplásicas, ajenas a nuestros propósitos. Precisamente, la naturaleza de la sustancia retenida, permite separar diversas entidades: esteatosis hipertrófica de Delbet-Grennet (glicéridos), enfermedad de Hand-Schüller-Christian (colesterol), Niemann Fick (lecitina), Gaucher (kerasina), Von Gierke (glúcidos), etc. (70), noción que cohesionista el antagonismo físico-químico colesterol-fosfolípidos (Degkwitz) y la apreciación que formularán Chaikof-Kaplan, cuya gravitación remarcáramos precedentemente.

Lipidosis cutáneas. — El estudio de las lipidosis cutáneas, ofrece interés especial para el lipocaico, ya que Clark y col. (71), (72), han mostrado la propiedad específica de esta sustancia para descender la hiperlipemia concurrente en los psoriásicos (Grutz-Burger) (73), (74), con lo cual logran borrar totalmente las lesiones en la mitad de sus pacientes sin otra terapia complementaria. Ramos y Silva (75), incluyen en las tesaurismosis endógenas, las localizaciones cutáneas de lipidosis generales: xantelasma, síndrome de Burger-Grutz; las dermatosis asociadas con metabolopatías (psoriasis-lepra-acné) y aquellas afecciones en las cuales el acúmulo tegumentario es manifestación prevalente: lipomas, lipoidoproteinosis-inhibición del colágeno (Urbach).

En las tesaurismosis infiltrativas y por inubición: xanteloides-xanteloblastomas, la histopatología ha logrado evidenciar la naturaleza lipídica de los depósitos en el interior de células especiales (xantomatosas de Chambard), que se agrupan como sincitios histiocitarios en el dermis papilar.

Lipidosis de los xantomatosos. — Recientemente la escuela americana con Garb (76), ha clasificado los *xantomatosos* por infiltración, en primitivos de *origen hepatopancreático*, por directa perturbación del metabolismo lipídico y secundario, resultantes del dismetabolismo glucídico (xantoma insular de los diabéticos). Basados en esta sistemática, han realizado en varios trabajos, como el lipocaico promueve, no sólo la normalización de la lipemia sino también la remoción de los depósitos endocelulares del colesterol y sus ésteres. Una vez más, el progreso terapéutico derivado de un perfecto conocimiento patogénico, permite establecer una prognosis favorable para la xantomatosis y ciertos exponentes de la diatesis paraqueratótica (Clark-Walch-Julian).

Estados infecciosos. — Las *infecciones agudas* (osteomielitis, empiemas, artritis sépticas) en niños muestran un definido descenso en los lípidos sanguíneos, particularmente en su periodo de acné, comparado con los valores de la convalecencia. Stroesser (77), que vincula estos hallazgos con los de Chaikoff-Kaplan en perros despancreatizados, ha procedido al suministro de páncreas fresco o desecado de vacuno, en dosis de 20 grs. y analiza con el método de Bloor, las muestras de sangre, antes, durante y 12-16 horas después de la administración de la comida, por espacio de 2-3 semanas. Con este procedimiento, ha podido observar rápido aumento de las grasas plasmáticas y del colesterol esterificado, mientras que la fracción libre, se mantuvo prácticamente al mismo nivel. Los fosfolípidos que tienden a quedar en bajos niveles hasta en el periodo de la convalecencia, experimentaron con esta terapéutica, un alza favorable, hecho significativo que certifica la posibilidad que ofrece también en este terreno, el factor lipotrópico pancreático.

Obesidad. — Queda por considerar el significado de lipocaico dentro del régimen dietético de los *obesos*. Es natural que, obligados a metabolizar mixturas dietéticas con relaciones cetógeno-anticetógenas, no siempre bien equilibradas, podrá mejorar la tolerancia y prevenir la acidosis, por ayuno relativo, deficiente utilización de proteínas indógenas o exhaustación de la reserva de glucosa combustible, si en verdad, ciertos mecanismos antes imprecisos, son dependientes, como atinadamente sugiere Duncan (78), de la secreción de las células α de los islotes de Langerhans.

Nefrosis lipoidea. — En esta revisión panorámica, no puede omitirse las *nefrosis lipoideas* y nefritis con síndrome nefrótico, si aceptamos que la infiltración tubular con grasa birrefringente, se realiza en función del aumento de lipinas,

consecuente a la intensa hipoproteïnemia. Barker, en perros con dietas hipoproteicas, de valor calórico adecuado, para mantener un balance nitrogenado negativo, obtiene intensa hipercolesterolemia, y en la necropsia, degeneración grasa extensa del hígado e intensa tumefacción turbia con degeneración tubulorrenal (79).

Enfermedad celiaca. — Trastorno de etiopatogenia controvertida, presuntamente ligada a la mala absorción intestinal, por inhibición de las fotorilaciones tisulares y sin substratum anatomopatológico, crea un pergeño clínico de acentuada distrofia y múltiples carencias (Verzar-Varela Fuentes). Sus características (retardo pondoestatural-hidrolabilidad-distrofia ósea-hipovitaminosis-anemia hipocrómica) integrada por importantes perturbaciones bioquímicas del metabolismo graso (hipolipemia-esteatorrea), se reproducen en muchas circunstancias etiológicas y por ello muchos autores prefieren la denominación de síndrome celiaco (Holt-Mc Intosh) (80). Tal ocurre en la fibrosis quística del páncreas, en la cual, la inhibición funcional glandular y la coetánea infiltración grasa, hacen presumir el déficit en lipocaico.

La continuidad lógica de esta revista de hechos de patología general, eslabonados en virtud de causales fácilmente identificables, infunde considerable valor intrínseco a la doctrina de Dragstedt, la cual depara nueva orientación e incentivo para introducirnos en el terreno de la fisiopatología de los desórdenes del metabolismo lipídico y puede explicar la naturaleza de las fuerzas metabólicas, que determinan el almacenamiento, la combustión de las moléculas grasas y los procesos que regulan la extensión de los depósitos tisulares.

La aportación de Abels y col. (71), es elocuente; en cánceres de hígado, ha logrado con lipocaico, hacer regresar la concomitante infiltración grasa. La casuística, hoy reducida, a no dudar ha de ampliarse en grado imprevisible; los hechos experimentales y clínicos, llegarán a conciliarse; la noción del lipotropismo podrá precisarse en condiciones ventajosas para la fundamentación terapéutica y de tal modo, muchas hepatomegalias, intoxicaciones, desequilibrios dietéticos que culminan en la infiltración o en la cirrosis grasosa y disturbios en el metabolismo lipídico que tienen exponente en variaciones del nivel sanguíneo del colesterol, se harán tributarios del factor lipotrópico aislado por Dragstedt (82).

Siguiendo en líneas generales la técnica descrita por Dragstedt, con variaciones en lo que respecta a la utilización de solventes, radios de concentración e índices de saturación, se ha obtenido una sustancia — *Pircaica* — cuyo ensayo biológico permite comprobar que la administración diaria de 60 miligramos, por largos períodos (6 meses) a perros despancreatizados a régimen de insulina, previene la degeneración e hipertrofia grasa del hígado, manteniendo normal (3-4 %) el contenido en ácidos grasos totales del hígado, normalizando los lípidos sanguíneos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fisher N. F. - Am. J. Physiol; 1932, 24, 67, 634. — 2. Allan-Bowie-McLeod-Robinson. - Brit. J. Exp. Path.; 1924, 6, 75. — 3. Hershey J. M. - Am. J. Physiol; 1930, 93, 657. — 4. Hershey J. M.-Soskin I. - Am. J. Physiol; 1931, 98, 74. — 5. Ralli E. P.-Rubin S. H. - The effect of depancreatization and ligation of the pancreatic ducts on the blood and liver lipids of dogs. Proc. Am. Physiol., Soc. Jour., 126; pág. 618, 1939. — 6. Best-Ferguson-Hershey. - J. Physiol., 1933, 73, 94. — 7. Best Ch.-Houtsmann J. M. - J. Physiol., 75, 405, 1932. — 8. Dragstedt L. R.-Van Prohaska-Harnis H. P. - Am. J. Physiol, 1936, 117, 175. — 9. Foglia V. Nueva secreción interna del páncreas. Medicina T. 1 octubre 1940. — 10. Zecca A. M. — Influencia del ayuno y de los alimentos sobre la lesión hepática experimental. Ed. A. López, pág. 54.
11. Clark D. E.-Vermeulen C. V.-Dónovan P. B.-Dragstedt L. R. - Proc. Am. Physiol Soc., abril 1939, pág. 48. — 12. Dragstedt L. R. - Present Status of Lipocaic. J.A.M.A., 114, 29/32 jan., 6-40. — 13. Dragstedt L. R. - Lipocaic (Pancreatic hormone and surgery of pancreas). Proc. Postgrad M. A. North America (1942), 9-12-43, vol. 36, 1944. — 14. Dragstedt L. R. - Nortwesr, 1938, 37, 33. — 15. Woer-

- ner Ch. A. - *Lancet*, 1940, 1, 416. — 16. Zubirán S. - Pancreas Therapy lipoids metabolism in diabetics lipocaic (Pancreatic preparation). *Prensa Médica de México*, 8; 103, August 15, 43. — 17. Gomary G. - A differential stain for cell types in the pancreatic islets. *The Amer. Jour. of Pathol.*, Vol. 15, 497, 1939. — 18. Escudero P.-Mosto D.-Landabure P. - Lipodistrofia intestinal de Whipple. *Rev. de la Asoc. Méd. Arg.*, 566, sep. 30, 1945. — 19. Allen J. G., C. Verneulen, F. M. Owens, J. R. y L. R. Dragstedt. - *Am. J. Physiol.*, 138; 352, 1942-1943. — 20. Chaikoff I. L. - *Proc. Soc. Exp. and Med.*, 1935, 36, 33, 211.
21. Chaikoff I. L. and Kaplan I. - *Biol Chem*; 1934, 106, 267. — 22. Chaikoff I. L. and Kaplan I. - *Biol. Chem*; 1935, 36, 112, 115. — 23. Chaikoff I. L. and Kaplan I. - *Proc. Soc. E. and M.*; 1936, 34, 413. — 24. Chaikoff I. L. and Kaplan I. - *Biol. and Chem.*; 1937, 119, 423. — 25. McHenry E. W.-Patterson J. - Lipotropic factors. (School of Hygiene; University of Toronto, 1944), *Physiol. Rev.*, 24, 128, 167, January 44. — 26. Blatherwick N. R.-E. M. Medlar-P. J. Bradshaw-A. L. Postand-S. D. Sawyer. - *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 29; 345, 1931. — 27. Blatherwick N. R.-E. M. Medlar-P. J. Bradshaw-A. D. Postand-S. D. Sawyer. - *J. Biol. Chem.* 97; XXXIII, 1932. — 28. Blatherwick N. R.-E. M. Medlar-P. J. Bradshaw-A. D. Postand-S. D. Sawyer. - *J. Biol. Chem.*, 100; XVIII, 1933. — 29. Blatherwick N. R.-E. M. Medlar-P. J. Bradshaw-A. D. Postand-S. D. Sawyer - *J. Biol. Chem.*, 103; 93, 1933. — 30. Beeston A. W. and Wilkinson H. - *Biol. Chem.*, 103, 93, 1933.
30. Beeston A. W. and Wilkinson H. - *J. Biochem*, 30, 421, 1936. — 31. McHenry E. W.-Gavin G. - Effect of beef liver faction upon fat synthesis in rats (method for assay of lipocaic), *Science*, 91; 171, febrero 16, 40. — 32. McHenry E. W.-Gavin G. - Effects of liver extracts and pancreas extract lipocaic on fat Synthesis and metabolism. - *J. Biol. Chem.*, 134, 683-692, July 40. — 33. Best H.-Taylor B. - *Las bases fisiológicas de la práctica médica*. Ed. Cultural, La Habana, 1944. — 34. Foglia V. - Importancia de la colina en la nutrición. *Medicina T. II*, N° 4, julio 1942, pág. 530. — 35. Tucker H. F. and Eckstein H. C. - *J. Biol. Chem.*, 121; 479, 1937. — 36. Du Vigneaud V.-Chandler J. P.-Moyer A. W. and Keppel D. M. - *J. Biol. Chem.*, 131; 57, 1939. — Stetten De W. Jr. - *J. Biol. Chem.*, 138, 437, 1941. — 37. Fletcher J. P.-Best H.-Solandt O. M. - *Biochem J.* 29; 2278, 1935. — 38. Aylward F. and Holt L. - *J. Biol. Chem.*, 1937, 121, 61. — 39. Channon H.-Loach J.-Tristram G. - *J. Biolchem J.*, 1938, 32, 1332. — 40. Mac Kay. - *Amer. Journ. Physiol.*, 1937, 120.
41. Clark D. E.-Eilert M. L.-Dragstedt L. R. - *Am. J. Physiol.*, 144; 620, 1945. — 42. Julian and Others. - Antagonistic effect of lipocaic and anterior pituitary on fat metabolism. *Am. J. Physiol.*, 138, 264, 268, Jan. 43. — 43. Julian-Dragstedt-Stinger. - Lipocaic and ketonemia in pancreatic diabetes. *Am. J. Physiol.*, 135; 133-136, dec. 41. — 44. Anselmino J. K.-Hoffmann F. - *Klinische Wochenschrift*. Sep. 1933, 37, XII. — 45. Gavin-Patterson J.-McHenry E. W. - Comparación del erecto lipotrópico de colina, inositol y lipocaic en ratas. *The Pourn. of Biol. Chem.*, T. 148, 1943, pág. 275. — 46. Lichtman. - *Diseases of the liver*. Lea y Febiger, Phyladelphia, 1942. — 47. Parturier G. - *Les syndromes hepatocrocriniens*. Vigot-Freres, París, 1935. — 48. Labbé-Petresco. - *Les alterations pancreatiques dans le diabete*. Soc. An., París, 7 juillet 1932. — 49. Labbé-Nepveux. - *Diagnostic D'insuffisance pancreatic*. París Medical, 6 mai 1931. — 50. De Robertis. - Variaciones histofisiológicas del islote pancreático en la diabetes de la rata por pancreatectomía subtotal. *Rev. Asoc. Méd. Arg.*, septiembre 15, 1945, N° 565, pág. 1069.
51. Houssay B. - *Fisiología Humana*. Ed. El Ateneo, 1945. — 52. Grayzel H. G.-Radwin L. S. - *Proc. Exp. Biol. and Med.*, 1937, 1938; 37, 724. — 53. Grayzel H. G.-Radwin L. S. - Hepatomegaly in juvenile diabetes mellitus treated with pancreatic extract. *Amer. Jour. Digest. Child.*, 1938; 56-22. — 54. Snell A. M.-Confort S. M. - *Amer. J. Digest. Dis. and Nutr.*, 1937, 1938, 4, 1925. — 55. Oviedo Bustos J. - *Pancreatopatías crónicas difusas*. La Prensa Médica Argentina, septiembre 7, 1945, N° 36, pág. 1731. — 56. Rosenberg D. H. - *Amer. H. Digest. Dis.*, 1938; 5, 607. — 57. Browne Thomas. - *Fatty hepatomegaly with fibrosis controlled by Lipocaic*. *Amer. J. of Digest. Dis.*, Vol. 12, N° 7. — 58. Marble A.

White P.-Bogan I. K.-Smith R. - Enlargement of the liver in diabetic children. Arch. Int. Med., 1938; 62, 740-751. — 59. Adlesberg Porges. - Wiener Klin Wschr., 1926; 10, 382, Klin Wschr, 1926, N.º 31, 32; 5; 1451 y 1508. Wiener Arch. f. inn. Med., 1929, 17, 1. — 60. Mauriac-Servantie-Baron. - Diabète et Lipémie. Importance du test de L'Hyperlipémie provoquée. La Presse Médicale, 1941, Nos. 16-17 février 19-22, -pág. 185.

61. Joslin E. P. - Amer. Scien., 1938; 145, 596. — 62. Joslin E. P. - The treatment of diabetes mellitus. Phyladelphia. Ed. Lea y Febiger, 1935, pág. 328. — 63. Rabinowitch I. M. - Am. Int. Med., 1938; 8, 1436. — 64. Leary T. - Arch. of Path., 1936; 21, 459. — 65. Labbé-Heitz. - Citado por Jáuregui G. J. Páncreas endocrino. Ed. La Semana Médica, 1946. — 66. Dragstedt L. R.-Goodpasture W. C.-Vermiculen C. H.-Clark D. E. - Proc. Am. Physiol., abril 26, 1939, pág. 63. — 67. Thannhauser S. J. - Tratado de metabolismo y enfermedades de la nutrición. Ed. Labor, 1932. — 68. Thannhauser S. J. - Lipidoses of the cellular lipid metabolism. Oxford Medical Pub., 1940. — 69. Peryassu D. - Consideraciones actuales sobre el problema del xantoma. O'Hospital, agosto 1944, pág. 265. — 70. Beretervide E. A.-Revoiras J. - Retículoendoteliosis. Rev. Oral de Ciencias Médicas, julio 1945, N.º 110, pág. 97.

71. Clark D.-Walsh E.-Julian O. - The experimental use of Lipocaic in the treatment of psoriasis. Amer. Physiol, 1940, 129, pág. 334. — 72. Stewart. - Trat. Psoriasis. J. Invest. Dermat., 1939; 2, 319. — 73. Burger-Grutz. - Klin, Wochn, 1; 373, 1933. — 74. Villcla G.-Rabeio. - Colesterolemia psoriasis, tratamiento alérgico. Rev. Med. Cirurg., Brasil, 1936. — 75. Ramos e Silva. - Sobre as tesaurismosis tegumentares lipídicas e em especial a lipoidoproteinose de Urbach Wiethe. Río de Janeiro, 1941. — 76. Garb J. - Lipid metabolism in relation to xanthoma diabeticorum, with recommendation for a new nomenclature. - The 1943 Year Book, Suzberger, Chicago 1944, págs. 189-190. — 77. Stoesser A. V. - Influence of infection of raw and dessiccated pancreas upon blood lipid during infections. — 78. Duncan M. D. y Garfield G. - Diseases of Metabolims. Ed W. B. Saunders. Phyladelphie 1943. — 79. Varela M. - Nefropatías. Ed. El Atenco 1941. — 80. Holt-Mc Intosh. - «Hol's Dis of Infancy and Child, 1940, Appleton ed N. Y., Londres. — 81. Abels J. C., Anciel J. M., Murphy H. T., Pack G. T. y Rhoads C. P. - An. Int. Med. 20; 580, 1944. — 82. Lobo J. I. - Estado atual do problema do «Lipocaico» e da noçao de lipotropismo. Rev. O'Hospital, marzo 1946, vol. XXIX, N.º 3, pág. 437.

(Prensa Med. Argentina 21, 1098, 1946.)