

Sesión científica del 13 de febrero de 1920

PRESIDENCIA DEL DOCTOR CARULLA

Patogenia de la diabetes

POR EL DOCTOR AUGUSTO PI SUÑER

Al intentar definir lo que es la diabetes, encontraremos ya dificultad. Nosotros diagnosticamos la enfermedad de un individuo que se presenta a nuestros cuidados, que sufre de síntomas diversos, por los cuales cabrá pensar que puede padecer dicho trastorno nutritivo; sometemos su orina al análisis químico. Y, efectivamente, en la orina se revela la presencia de un azúcar reductor; luego llegamos a asegurarnos de que este azúcar reductor es la glucosa: este individuo es, seguramente, diabético. Y es diabético no porque en la orina, en una muestra de orina, hayamos reconocido la presencia de glucosa, sino que es diabético porque presenta síntomas que nos hacen pensar que no se trata de una anomalía en la composición de la orina meramente transitoria. Pero, en cambio, otro individuo normal que ordinariamente no presenta glucosa en su orina, un día se someterá a un régimen exageradamente hidro-carbonado, o será víctima de una fuerte emoción, habrá padecido un violento traumatismo, y al tiempo de realizarse estas condiciones nosotros podremos recoger su orina, la someteremos también al análisis y la orina presentará, asimismo, glucosa; sin embargo, este individuo, que no mostrará síntoma alguno que pueda hacernos sospechar la existencia de trastornos nutritivos, a pesar de presentar glucosuria en un momento determinado, no será un diabético; será acaso un predispuesto a la diabetes.

A otro individuo le daremos una inyección de adrenalina y a consecuencia de esta inyección aparecerá asimismo la glucosa en su orina. Este individuo tampoco será diabético.

Yo no he de hacer en este momento la distinción, bien conocida por vosotros, entre las glucosurias transitorias, glucosurias periódicas y diabetes; pero sí digo que es muy difícil separar el momento clínico en que termina lo normal—con cuya normalidad son perfectamente compatibles estas glucosurias—y comienza lo morboso, que es la diabetes ya establecida. De manera, que si nosotros diagnosticamos con facilidad según el criterio clínico fundados en la persistencia de glucosuria, pero más que todo en la presencia de otros síntomas, si nosotros clínicamente distinguimos la diabetes de las glucosurias, más o menos transitorias, desde un punto de vista teórico es muy difícil distinguir las glucosurias más o menos transitorias de la diabetes.

Por algunos clínicos se ha querido separar de manera absoluta la glucosuria simple de la diabetes; pero cuando se llega a concepto claro de lo que es la diabetes, de cómo se trastorna el metabolismo conduciendo al enfermo hasta la diabetes, vese entonces que esta separación arbitraria es ciertamente una ilusión y que solamente por grados se va desde la normalidad, que es la tolerancia de las más grandes cantidades de hidratos de carbono, hasta la anomalía más grave, del diabético que padezca la enfermedad en forma maligna: aquella en que el enfermo fabrica azúcar, aun sometido a régimen el más severo. Progresivamente se va sucediendo la gravedad hasta aquella forma de diabetes que arrebatara rápidamente a nuestros enfermos.

Yo no he de ocuparme, en esta conversación de hoy, de la etiología de la diabetes (sería salir del tema que me he propuesto), pero es necesario que digamos unas palabras sobre la patogenia común del trastorno metabólico.

Es cierto que se puede provocar la diabetes, mejor dicho glucosurias, por distintos procedimientos.

Basta simplemente sobrepasar el índice de tolerancia hidrocarbonada, sometiendo al sujeto a una alimentación desproporcionada de hidratos de carbono, para que la glucosuria alimenticia sea la consecuencia; y si se insiste en este régimen excesivamente hidrocarbonado, el trastorno podrá hacerse más o menos crónico, bajar el índice de tolerancia y establecerse la verdadera diabetes.

Podemos provocar la glucosuria por la intoxicación florídica que disminuye la capacidad retentiva de los epitelios renales con respecto a la glucosa de la sangre, y podremos provocar también la

glucosuria aumentado la intensidad del trabajo de determinadas glándulas de secreción interna, por ejemplo la substancia cromáfina de las suprarrenales, o por la inyección de su producto, la adrenalina. Es bien conocido el esquema de Falta, de la acción contradictoria de distintos órganos de secreción interna; la influencia contrapuesta de distintas partes del sistema endocrino; unas que aumentan el tono glucogénico, otras que lo disminuyen. Las glándulas que aumentan el tono glucogénico (lo que nosotros con Turró llamamos «la tensión glucogénica»), especialmente la substancia central de las cápsulas suprarrenales y tiroides, favorecen, por su hiperfunción, la glucosuria.

Las glándulas que disminuyen esta tensión glucogénica (tipo páncreas y glándulas de textura semejante como las salivales, por ejemplo) deprimen por su acción la glucogenia. Estas y aquéllas son los factores endocrinos que intervienen en la regulación metabólica de los hidratos de carbono. De todos estos factores, que pueden influir en la producción de estados diabéticos, sin duda el más importante es el factor pancreático.

Pero veremos aquí una vez más la facilidad con que de la simple observación clínica se han deducido esquemas que luego no han encontrado confirmación en exámenes más cuidadosos y en las indicaciones conseguidas con toda precisión por la fisiología patológica.

Sabéis muy bien que se han descrito multitud de formas de diabetes, pero estas supuestas formas de diabetes han variado según los autores y nunca su sistematización se ha sometido al rigor científico de las conclusiones de la fisiología. Se ha hablado por ejemplo—distinguiéndolas según su gravedad—de una diabetes maligna y otra benigna; se ha hablado de diabetes nerviosas o artríticas; han hablado otros artificialmente de diabetes neuroartríticas, de diabetes con obesidad, por retardo nutritivo, etc. Muchos han considerado sinónima la diabetes pancreática con la diabetes maligna, mas han venido luego investigaciones anátomo-patológicas cuidadosas y repetidas, y se ha echado de ver que en un porcentaje elevadísimo de diabetes de las más distintas formas, aun de aquellas diabetes benignas que los clínicos no hubiesen considerado como pancreáticas (influidos por el prejuicio de que la diabetes pancreática habría de ser siempre una diabetes maligna, se ha encontrado que en el páncreas las lesiones existían; no las grandes lesiones, las aparatosas, las lesiones dramáticas, sino aquellas otras que deben desenvolverse quietamente; que no dan lugar, muchas veces, a grandes despliegues sintomáticos por parte del órgano afecto, pero que son bastante a perturbar el tono funcional de la célula pancreática, ya sea la célula de los islotes o de los ácini. Lesiones celulares en páncreas de enfermos de diabetes se encuentran con enorme frecuencia; como no se sospechara antes del desenvolvimiento actual de estos estudios anatómopatológicos. Nada quiere decir, por lo tanto, la gravedad del proceso para adjetivar la diabetes; suponiendo que deban ser diabetes graves forzosamente las diabetes pancreáticas; y viceversa, que las diabetes benignas no tengan también un fondo pancreático.

En algunos de los casos se trata de ejemplos de pancreatitis intersticiales con proliferación de tejido conjuntivo; pero, aun faltando estas lesiones conjuntivas intersticiales, bastará una modificación elemental de la célula pancreática, una modificación, que en muchos casos podrá ser puramente química, sin llegar a ocasionar una modificación anatómica, para que se extienda a todas las células pancreáticas el estado de hipotonalidad funcional. Así se comprende que sean mucho más efectivas en la producción de la diabetes estas lesiones, que podríamos llamar «poco profundas pero muy difusas», que aquellas otras lesiones catastróficas a que antes nos refiriéramos pero que lleguen a afectar únicamente una parte del páncreas.

Sabéis bien que es condición fisiológica de los órganos endocrinos el demostrarse suficientes cuando quedan todavía intactas ciertas porciones; se comprende que, cuando se desenvuelva una neoplasia o un proceso inflamatorio que afecte únicamente a una parte del páncreas mientras el resto continúe con su tono fisiológico, no se presenten trastornos del metabolismo; mientras que lesiones de menor entidad anátomo-patológica y aun a veces perturbaciones meramente funcionales—a condición de que difundan por el órgano—serán bastante a promover el trastorno nutritivo.

Hay, sin embargo, una rectificación a hacer, que resulta de trabajos recientes sobre la influencia metabólica de pequeños trozos que queden en la extirpación del páncreas. Cuando extirpamos una parte de una glándula endocrina, lo que queda todavía adquiere, por reacción, un nuevo vigor y basta muchas veces a substituir la parte extirpada; pero hay mucho de mito en aquella suposición de que pequeñísimas porciones de una glándula basten a substituir toda la función de todo el órgano.

Sucedé con los órganos endocrinos ni más ni menos que con los demás, especialmente con las demás glándulas; parece como si existiese exceso de tejido glandular de cada uno de los órganos glandulares. Se puede extirpar una porción importante de una glándula y el resto cumplirá la parte del trabajo que deje de cumplir la suprimida. Pero no se crea que esta capacidad substitutiva sea ilimitada, sino que tiene sus términos perfectamente marcados, según la capacidad funcional del órgano subsistente.

En efecto, un animal vive perfectamente con un solo riñón. En un animal en condiciones normales (en un hombre de igual manera) se extirpa un riñón, y el que queda basta a asegurar la función elabo-

radora y depuradora; el riñón sometido a sobretrabajo, se hipertrofia y segrega intensamente. Es lo mismo que sucede en el caso de extirpación de una parte de una glándula de secreción interna.

Pero la posibilidad de la extirpación de tejido renal tiene sus límites, como antes hemos dicho, y por este motivo todo urólogo consciente, antes de lanzarse a una nefrectomía, se asegura de la capacidad funcional del riñón restante, para no encontrarse con la desagradable sorpresa de que dicha capacidad sea insuficiente y no tenga el riñón que ha de quedar bastantes arrostos fisiológicos para substituir la función, más o menos defectuosa, del riñón extirpado y aparezcan, en consecuencia, trastornos urémicos. Tal como no es ilimitada la capacidad de substitución de un órgano de secreción externa, no lo es tampoco en el caso de los órganos de secreción interna.

Se creyó durante mucho tiempo que bastaban pequeñas porciones de páncreas subsistentes para impedir que se presentase la diabetes. Pero es hoy cosa aceptada—conclusión equivalente a la de numerosas observaciones clínicas—que una pequeña parte del páncreas desempeña un trabajo correspondiente al peso del tejido subsistente más el margen que puede dar el posible sobretrabajo a que se obligue a esta porción que queda; pero que de ninguna manera una muy pequeña cantidad de páncreas será bastante a proteger contra todos los trastornos del metabolismo que serían ocasionados por la extirpación pancreática. Extirpando cantidades de páncreas más o menos grandes, desde extirpaciones muy limitadas hasta extirpaciones casi totales, y finalmente hasta las totales, se pueden reproducir en los animales los distintos grados de diabetes que se observan en los enfermos: desde sencillas intolerancias a dosis relativamente grandes de hidratos de carbono, hasta las intolerancias más absolutas, hasta, en último término, las diabetes de mayor malignidad. Se da una proporcionalidad bien clara entre la deficiencia del trabajo pancreático, entre la cantidad de páncreas extirpada y la intensidad del trastorno metabólico: cosa que compagina perfectamente con las leyes fisiológicas generales y con lo que sucede en las insuficiencias pancreáticas que dan lugar a la producción de la diabetes. Han venido a confirmarse mutuamente los resultados de las autopsias, hechas según este criterio patogénico, con los resultados de las investigaciones fisiológicas; de lo que resulta que la idea—que tanto pesara en el ánimo de los clínicos—de que todas las diabetes malignas fueran de naturaleza pancreática y de que, en cambio, las diabetes benignas o las sencillas glucosurias más o menos transitorias, que resultan de una tolerancia imperfecta de los hidratos de carbono, no fueran de naturaleza pancreática—ha quedado desmentida.

Pero, ¿quién negará que hay diabetes que primitivamente no son debidas a una lesión del páncreas? ¿Quién va a negar, por ejemplo, la influencia de perturbaciones nerviosas diferentes?

Una observación de muchos años, desde que se delimitara la entidad clínica que es la diabetes, ha demostrado la intervención de factores nerviosos en su producción. Además, es bien conocida la intervención de distintos centros nerviosos, particularmente de los centros nerviosos bulbares, los centros de la picadura en la descarga de glucógeno por parte del hígado, con la consiguiente hiperglucemia y glucosuria; y, por otra parte, es sabido también el papel que juegan estos centros nerviosos en los reflejos glucemiantes y, por ende, en la regulación del metabolismo; de manera particular, del metabolismo hidrocarbonado.

Pero sabéis también que es en la actualidad cuestión discutida si actúan los factores nerviosos directamente por las vías esplácnica y neumogástrica sobre el hígado, o bien si actúan con la intervención de factores hormonales intermediarios. Este problema ha sido estudiado, sin que sea posible todavía sentar conclusiones absolutamente irrefutables; aun cuando toda probabilidad es de que intervengan realmente estos factores humorales intermediarios.

Son conocidas, por ejemplo, las observaciones por las que se prueba que, aun con previo agotamiento de las cápsulas suprarrenales, la picadura se hace eficaz. De manera que si es cierto que la picadura va acompañada de hiperadrenalinemia y que ésta desempeña un papel en la producción de la hiperglucemia, parece cierto asimismo que se pueda provocar la hiperglucemia por influencia nerviosa sin mediación inexcusable de la adrenalina. Lo que hay es que, como estos mecanismos juegan paralelamente, aumentando la hiperadrenalinemia la excitabilidad de las terminaciones nerviosas del esplácnico en el hígado, ayuda a la acción de estos esplácnicos, acrece el tono de los mismos y se convierte en su colaboradora funcional. El factor nervioso actúa solidariamente con el factor químico.

Y así, si bien se discute la influencia constante de un factor humoral colaborando con los factores nerviosos, el resultado de la observación clínica y de la experimental en lo que atañe al páncreas, y las observaciones anátomo-patológicas, nos demuestran la intervención perfectamente equilibrada de las hormonas pancreáticas, opuestas a las hormonas suprarrenales; pero siendo, con todo, mucho más eficiente en la producción de la diabetes la deficiencia pancreática que la hiperfunción adrenalínica.

Hemos de tener en cuenta que, por condiciones patológicas, se produce con mayor facilidad un estado de hipofunción que una hiperfunción. Un aumento de excitabilidad suele ser pasajero, mientras que una hipofunción puede hacerse permanente. Trastornos de naturaleza química, de naturaleza

anatómica, pancreatitis intersticial y lesiones de otra clase, intoxicaciones, todo ello, pueden ser causa de hipofunción. Por estos motivos interviene con mayor influencia en la producción de la diabetes. la hipofunción de las glándulas endocrinas frenadoras del proceso metabólico de los hidratos de carbono (aquellas que disminuyen el tono glucogénico), que la hiperfunción de las glándulas endocrinas de efectos opuestos.

Y como, de igual manera que son regidas las cápsulas suprarrenales por los esplácnicos, son regidas también las funciones pancreáticas por factores nerviosos: influencias nerviosas que llegan también del bulbo por vía esplácnica y por vía neumogástrica, resultará que la influencia nerviosa actúa a través de la insuficiencia pancreática. Claro está que, tal como pueden darse la hiperglucemia y la glucosuria sin intervención de las cápsulas suprarrenales, de igual modo podrá darse tal vez una influencia neumogástrica, opuesta a la del esplácnico, sin intervención de la glándula pancreática; pero lo corriente será que vayan acompañadas estas influencias nerviosas de una deficiencia de acción de los correspondientes órganos endocrinos, de lo que resultaría, en la mayor parte de las ocasiones, por esta correlación entre factores humorales y nerviosos, que aun en los casos de diabetes reputadas como meramente nerviosas, que nacen por violentas emociones o por un fuerte traumatismo nervioso, etc., tuviese, en su producción, la responsabilidad mayor la insuficiente secreción interna del páncreas. Con esto se va unificando el concepto patogénico de la diabetes, lo cual no quiere decir en absoluto que la deficiencia pancreática sea la única causa posible de diabetes.

Pero si existen diabetes de distinta naturaleza, resulta de hecho que la diabetes auténtica, si no podemos decir todavía constantemente, casi en todos los casos, deriva de la insuficiencia pancreática. Y vamos a decir brevemente por qué.

Aun dejando aparte las observaciones clínicas antes recordadas con resultados necrópsicos positivos hoy tan frecuentes, los resultados de las extirpaciones parciales de páncreas, antes descritos, etc., veamos el proceso lógico que nos lleva a concebir cómo en realidad la mayor parte de diabetes establecidas han de ser de naturaleza pancreática.

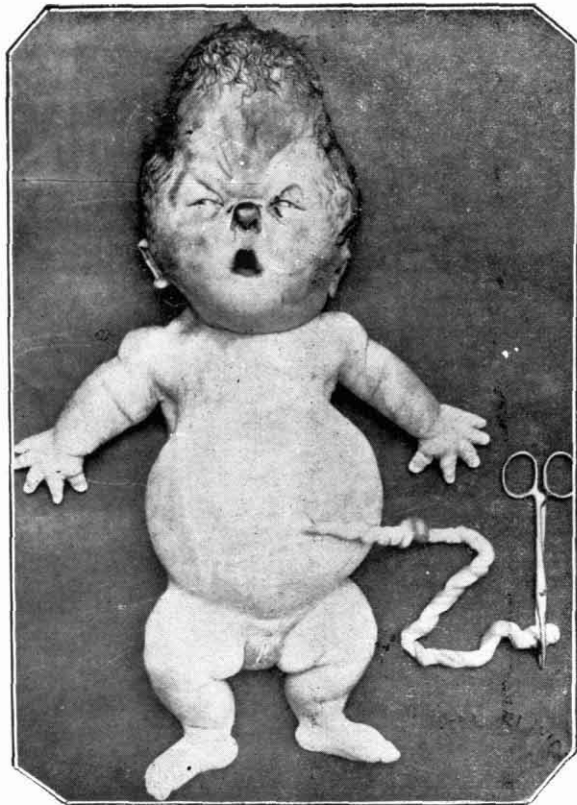
Un individuo que tenga un índice de tolerancia hidrocarbonada determinada podrá traspasarlo siempre que una ingestión de azúcares sea excesiva, en relación a dicho índice. En consecuencia se hará glucosúrico por más o menos tiempo. Conviene que no insista en la prueba, porque todo lo que sea forzar los poderes reguladores de la glucemia será ocasión de fatiga pancreática. En un individuo de baja tolerancia, la capacidad frenadora del páncreas será deficiente; y en estas condiciones, repetida la fatiga pancreática, podrán aparecer alteraciones funcionales de la glándula que persistan, y también lesiones más o menos profundas y establecerse, la diabetes permanente.

Otro individuo, por ejemplo, sufrirá una impresión nerviosa y podrá asimismo mostrar, por ello, una glucosuria más o menos transitoria. Las influencias nerviosas suelen ser influencias pasajeras; se trata, en general, de perturbaciones funcionales que no duran mucho tiempo. La glucosuria desaparecerá una vez cese la influencia ocasionante.

Podemos atribuir estos estados fugaces, según nos enseña la fisiología, a una hiperfunción, el aumento del tono de las glándulas que incrementan la tensión glucógena, especialmente las suprarrenales; pero ya hemos dicho cuánto es más difícil sostener un estado de hiperfunción de manera continua que una hipofunción; de lo cual resulta que será, sin duda, proceso dominante a la larga, que tenga mayor parte en la producción de una diabetes estable, la hipofunción del órgano frenador de la tensión glucógena, la hipofunción del páncreas, que la hiperfunción suprarrenal. Ahora bien, como coincide la hipofunción del páncreas con influencias nerviosas de las que es consecuencia y como, conjuntamente con la hiperfunción de los órganos contrapuestos, por las bien conocidas correlaciones pluriglandulares, se comprende que, aun en el caso de que una diabetes comience por no ser pancreática, por la rigidez de las correlaciones entre los distintos órganos endocrinos y nerviosos, acabe por serlo.

Si hemos visto que una simple glucosuria alimenticia demasiado repetida puede, por fatiga del páncreas, conducir a la diabetes ¿no comprenderemos también que otra influencia repetida en exceso, una influencia nerviosa, por ejemplo, pueda llegar asimismo a la misma fatiga del páncreas y, por lo tanto, a la diabetes definitiva? Y que una intervención suprarrenal muy intensa y sostenida pueda asimismo, por correlación glandular, ocasionar la fatiga y la hipofunción, la degeneración pancreática y la diabetes?

La fórmula clínica concreta, será la siguiente: es cierto que podemos enfermar de diabetes por muy diversas causas, pero es cierto también que, una vez enfermos, *acabaremos con seguridad siendo diabéticos pancreáticos*; más o menos eficaz será la intervención del páncreas, pero a la larga ella se hará efectiva. Hay enfermos que no son diabéticos pancreáticos primitivos, pero que terminan por serlo; hay otros, en cambio, que empiezan a ser diabéticos por lesiones primitivas del páncreas.



Feto acondroplásico

La plena confirmación de estas ideas estriba precisamente en los resultados de las autopsias antes recordados, en que se ven casi siempre lesiones de páncreas, más o menos difusas y profundas. Despréndese de ello que la etiología de la diabetes puede ser múltiple: nadie puede negar los mecanismos diferentes que nos llevan a la diabetes, los factores nerviosos, los factores endocrinos, los factores nutritivos, tal vez ciertos agentes infecciosos, y no es posible negar, tampoco la influencia de enfermedad primitiva del páncreas pero en la patogenia juega siempre el principal papel el páncreas.

Se comprende, por otra parte, como se ha hecho sinónima por los clínicos, diabetes maligna con diabetes pancreática; es que, cuando se producen graves procesos del páncreas, procesos degenerativos rápidos, profundos, entonces la insuficiencia pancreática puede producirse bruscamente y—consecuencia de esta rápida hipofunción—vienen trastornos del metabolismo muy acusados que pueden acabar rápidamente en la diabetes maligna. De manera que la diabetes maligna en general, es en realidad diabetes de origen primitivamente pancreático; lo cual no quiere decir, recíprocamente, que sencillas glucosurias, aun aquellas intolerancias pequeñas ante la alimentación hidrocarbonada, no representen la mayor parte de las veces una hipofunción del páncreas y, por lo tanto, la insuficiente intervención de las hormonas que, por una parte, frenan el recambio nutritivo y por la otra ayudan a la combustión de los hidratos de carbono.

Sería larga tarea desarrollar la evolución del proceso por el cual se pasa de las glucosurias transitorias a las diabetes malignas; de otro lado, es esta cuestión bien conocida. Hay individuos que tienen una capacidad de regulación de la glucemia relativamente limitada. Estos individuos, sometidos a régimen esencialmente hidrocarbonado, se hacen con facilidad glucosúricos alimenticios. A otros individuos sin exceso de régimen, les basta una emoción, una fatiga, un enfriamiento—aquellas estimulaciones que dan lugar a los reflejos glucemiantes—para que aparezca una glucosuria transitoria, consecuencia de la hiperglucemia. Estos individuos se encuentran en potencia de diabetes: con facilidad se harán diabéticos.

Claro está que habrá algunos de estos individuos en quienes el trastorno no progrese y sigan viviendo tranquilamente con una baja tolerancia para los hidratos de carbono, con propensión a la glucosuria transitoria; pero la mayor parte de estos individuos acaba por enfermar de diabetes auténtica, pasando progresivamente de las glucosurias efímeras a la diabetes establecida.

La diabetes es un trastorno metabólico muy interesante para la fisiología. De ella, lo que primitivamente llamó la atención fué el paso de la glucosa a la orina: la glucosuria, la cual no es sino una consecuencia de la hiperglucemia.

Hay que tener en cuenta ahora la intervención del factor renal. En nuestra sangre se encuentran cantidades casi fijas de glucosa: de uno a uno y medio por mil es la glucemia normal. Y en nuestra orina, en condiciones fisiológicas no se encuentra glucosa, debido a la capacidad retentiva de los epitelios renales; por lo que, no pasando la cantidad de glucosa de la sangre de la tasa normal, dicha glucosa es conservada en la sangre.

Pero es fácil vencer esta impermeabilidad específica de los epitelios renales: basta simplemente con que la tasa de la glucemia pase de los límites normales y se produzca hiperglucemia. Inmediatamente el riñón es atravesado por la glucosa, porque existe una desproporción entre la capacidad de retención de los epitelios y la concentración en la sangre. También con una glucemia normal podemos provocar una glucosuria meramente renal, mediante, por ejemplo, la intoxicación por la floridzina.

La floridzina tiene la propiedad especial de rebajar el índice de retención de los epitelios renales ante la glucosa; de lo que resulta que, con una glucemia normal, se produce glucosuria, porque entonces los epitelios renales se encuentran frente a la glucemia normal en las mismas condiciones que sin la influencia de la droga, se encuentran ante la hiperglucemia; es decir que en tales casos la tasa de la glucosa normal se conduce como la hiperglucemia con respecto a la capacidad retentiva de dichos epitelios. Entonces sin hiperglucemia, se produce glucosuria, y también en estos casos, en que el trastorno depende de la falta de retención renal, se producen secundariamente alteraciones del metabolismo idénticas a las alteraciones observadas en los otros ejemplos de diabetes.

Es necesario que vayamos fijando estos puntos para comprenderlos al término de esta conferencia en una síntesis general.

La diabetes renal, en la clínica, no es frecuente. La diabetes floridzica, es una diabetes experimental. Ciertamente se han discutido casos en que realmente el factor renal parece ser el predominante, y casos clínicos hay, en efecto, de diabetes renal. En especial, en aquellos estados en que podrán hacerse necesarias eliminaciones de azúcares, lactosa por ejemplo, como en el caso de la mujer en quien se inicia el período de la lactancia, las diabetes renales en el término del embarazo, o en la iniciación del puerperio, constituyendo los casos más típicos de esta perturbación renal, que deja salir azúcares con

la orina; cosa que tiene por objeto descargar la sangre de las cantidades excesivas de hidratos de carbono que por ella puedan circular.

Aparte de tales casos, puede afirmarse, que la diabetes renal es una verdadera excepción.

Debemos discutir ahora cuál sea el origen de esta hiperglucemia: de donde procede el azúcar en exceso que circula por la sangre y que es eliminado por la orina.

Para explicar la hiperglucemia ha acudido constantemente a dos conceptos opuestos: el de la *sobreproducción*, de Chauveau y Kauffmann y sostenido actualmente por la mayor parte de los clínicos ingleses, que con tanto éxito se han ocupado de estos problemas—y la teoría de la *deficiencia del consumo*, sostenida por Lepine y especialmente remozada últimamente con argumentos y observaciones de sagacísimo juicio clínico por el diabetólogo americano Allen.

La teoría primitiva de la sobreproducción considera al páncreas como un órgano que, por sus hormonas, actúa como freno del metabolismo; de tal modo que, cuando venga a faltar o a ser insuficiente la intervención del páncreas, todo el metabolismo se acelera, se produce aumento en la destrucción de las reservas orgánicas, sobre todo con producción exagerada de hidratos de carbono y —consecuencia de esta mayor producción— la hiperglucemia. Este concepto de la aceleración del proceso de desintegración nutritiva, se encuentra del todo en oposición con las doctrinas clásicas de Bouchard, quien considerara la diabetes como un caso de retardo de la nutrición.

La segunda doctrina, que se basa también en observaciones escrupulosamente realizadas, es contraria a la anterior: considera que no se encuentra acelerada la desintegración catabólica de las reservas orgánicas, y aun de los componentes de los mismos tejidos, sino que, se encuentra dificultado el consumo de la glucosa, por mengua de los poderes glucolíticos del medio interno y de los tejidos. La glucosa no es aprovechada y, por no ser aprovechada, se acumula en el medio interno: de aquí la hiperglucemia, y su consecuencia la glucosuria; y no pudiéndose aprovechar la glucosa, tiene el organismo que echar mano, para sostener su vida, de otras sustancias nutritivas, y de ahí los consecutivos trastornos de la nutrición.

Aparentemente estas doctrinas son contradictorias; se refieren a dos fases distintas del proceso de la regulación de la glucemia: de la regulación de la cantidad de hidratos de carbono existente en el medio interno y en los tejidos. Se refieren las primeras a la producción de la glucosa, las otras a la destrucción de la glucosa: dos momentos del proceso gluco-formador y del proceso gluco- destructor. Por lo tanto, dos perturbaciones opuestas en la regulación del metabolismo, en el caso particular de la regulación de la glucemia. Y sin embargo, como en tantas otras ocasiones en que son verdad los hechos en que se fundan unas y otras doctrinas que se oponen, la verdad está en medio. Ambas teorías tienen su razón de ser porque se han afirmado en datos perfectamente ciertos y demostrados.

Es evidente que, en el proceso de la hiperproducción de la glucosa, se da una aceleración de la desintegración de las reservas orgánicas y aun de las materias de los tejidos; pero no parece menos evidente que en la producción de la diabetes hay disminución de la destrucción de la glucosa, del poder glucolítico de los tejidos y de la sangre. Esto último ha sido probado repetidamente por Lepine y su escuela y fué, sobre todo, demostrado por un experimento incontrovertible de Starling, el cual, usando de su célebre preparado cardiopulmonar, pudo probar que el corazón de un animal diabético por la extirpación total del páncreas no realiza el consumo de la glucosa, mientras que si se añade al líquido circulante extracto de páncreas de otro animal, este corazón de un animal diabético, con la adición del extracto de páncreas, puede llevar a cabo el consumo de la glucosa, por disponer entonces de los adecuados elementos glucolíticos.

Hay, pues, evidencia de que, en la diabetes auténtica, se produce una deficiente utilización de la glucosa, por la disminución de los poderes glucolíticos del organismo. Pero es evidente también que se puede provocar una hiperglucemia y que normalmente se produce, por la sola exageración de la desintegración nutritiva.

En primer lugar, en los casos de hiperglucemia como consecuencia de influencia nerviosa y de la picadura, se da el caso de una descarga hepática glucemiante (tal vez independientemente de perturbaciones en la actividad glucolítica de los tejidos) que no resulta de la incapacidad por parte del organismo, de destruir la glucosa circulante; es una hiperglucemia podríamos decir activa, en oposición a la que podríamos calificar de hiperglucemia pasiva, que resultará de la imposibilidad de aprovechar la glucosa por los tejidos de los diabéticos. En la diabetes se dan sin duda simultáneamente ambos mecanismos; por lo cual resulta doblemente perturbada la glucogenia. Por esto cabe equiparar la diabetes a la inanición y a los efectos de la intoxicación floridzica.

Cuando el organismo se encuentra incapacitado para aprovechar la glucosa, vese como bloqueado al no poder consumir los hidratos de carbono, combustible general en el estado fisiológico. Y como dicho organismo ha de continuar viviendo, claro está que, no pudiendo acudir a la glucosa para utili-

zarla en subvenir a sus necesidades energéticas, tiene que gastar otros materiales de reserva, tal como sucede en el caso de la inanición.

En la inanición, al no quedar ya glucógeno en los músculos ni en ningún otro órgano, son atacadas las grasas y las proteínas hasta la autofagia. El animal que no pueda beneficiar de sus hidratos de carbono, aun cuando circulen y acaso circulen en proporción sobrenormal por su medio interno, se encontrará ante ellos en la situación del sediento que viera deslizarse ante sí un río y no pudiera beber en él. Este es exactamente el caso del diabético; sus tejidos ven pasar un medio rico en glucosa que no pueden aprovechar; es como si no existiese esa glucosa. Tendrá que consumir otros principios inmediatos y, como consecuencia de este inaprovechamiento de glucosa, se producirá la destrucción de las grasas y la aceleración del proceso de desintegración nitrogenada que suele acompañar al proceso de la diabetes.

Como veis, este razonamiento es irreprochable; pero hay datos experimentales tan ciertos como los datos experimentales en que se basaban los convencidos de la insuficiencia en el aprovechamiento de los hidratos de carbono en los diabéticos y que prueban que, aun siendo cierta esta dificultad en la combustión de la glucosa, no es menos cierta la aceleración primitiva; que, efectivamente, en los casos de deficiencia pancreática, en los casos de diabetes manifiesta, en las diabetes experimentales, por extirpación del páncreas se produce la dificultad en la combustión de los hidratos de carbono, pero que se produce asimismo una aceleración en la desintegración glucógena por parte de todos los tejidos. Por otra parte, recordemos que en el caso de la diabetes experimental por extirpación total del páncreas, hay ejemplos de animales pancreatectomizados que no se hacen glucosúricos, mientras las condiciones del medio sean adecuadas. Según nosotros probamos, con Turró, el año 1909—trabajos que fueron luego confirmados repetidamente,—practicando extirpaciones totales de páncreas en el verano de Barcelona cuyo promedio de diferencia de temperatura respecto del invierno es de 25°—30°,—veíamos que en un animal adaptado a temperaturas exteriores altas se presenta con mayor dificultad la glucosuria que en otro perro acostumbrado a temperaturas de invierno, adaptado a un proceso térmico mucho más intenso.

La glucosuria en el animal pancreatectomizado se presenta en casi todos los casos, pero en otros no se observa. En cambio, la hiperazoturia no falta ni una sola vez. De manera que, en el caso de que no exista glucosuria y que, en cambio, se produzca evidente hiperazoturia, no podrá derivar esta hiperazoturia de un consumo deficiente de una glucosa, consumo deficiente que no existe, ya que no hay hiperglucemia bastante para forzar el límite de retención de los epitelios renales, y en cambio hay exceso de nitrógeno urinario. Prueba, pues, que se produce, por la deficiencia pancreática, un trastorno primitivo, una desintegración de los materiales nitrogenados, una aceleración en el proceso catabólico, debida a la falta de acción frenadora que el páncreas realiza sobre el metabolismo total. Esta hiperazoturia acompaña también a la diabetes clínica, de lo que resulta que hay en el diabético, y como causante primordial del aumento de glucosa existente en la sangre, sobreproducción de esta glucosa, de lo que derivan luego los trastornos que suelen acompañar a esta manifestación fundamental del trastorno morboso. Se muestran evidentes los dos factores ocasionales que parecían contrapuestos: de una parte, aceleración del proceso gluco-formador; de otra parte, disminución del proceso gluco- destructor. Y claro está, que hallándose por un lado facilitada la producción de la glucosa y de otro dificultada su destrucción, la consecuencia común será el aumento de la glucosa en la sangre, y la glucosuria.

Nos encontramos ante un caso, entre tantos, de perturbaciones de un proceso regulador de las constantes fisiológicas. Esto es algo equivalente a lo que sucede en la patogenia de la fiebre. Sabéis bien que ha sido muy discutido y durante largo tiempo si la fiebre procedía de un exceso de producción térmica o de una deficiencia en el proceso de la deperdición del calor. Predomina en la fiebre el aumento de la producción térmica, pero en la fiebre el proceso físico de la pérdida de calor—sobre todo, en los primeros momentos de la fiebre—se encuentra también perturbado. Lo que resulta en el caso de la fiebre, es que se produce un trastorno global en el proceso termorregulador, cuyo trastorno se manifiesta en un aumento del índice de regulación térmica; decir que un individuo que esté a 40°, por ejemplo, no es un individuo que regule su temperatura, es un absurdo fisiológico. Un individuo que se mantenga en los 40°, regula su temperatura como otro a temperatura normal; lo que sucede es que se ha perturbado el índice de regulación térmica en este individuo, y así como antes regulaba alrededor de los 36'5° cuando está enfermo regula a 40°, por ejemplo. Resulta, pues esta temperatura de 40°, de un alterado proceso de regulación. Tal ocurre en la hiperglucemia en el caso de la diabetes.

Un individuo diabético, cualquiera que sea el motivo de esta diabetes, es un individuo cuya glucemia puede ser más o menos constante, pero que está siempre por encima de la normal, y si no aumenta todavía más, es porque interviene el factor renal: pérdida de glucosa por la orina, que no se produce en el individuo normal. Sucede que el índice de la regulación glucogénica ha aumentado, se ha hecho

más alto, como se ha hecho más alto en el febricitante el de la regulación térmica; y se ha hecho más alto por intervención de los dos factores de que resulta la tasa normal de glucosa en la sangre: por una parte, debido a la aceleración en la producción de esta glucosa y de otra porque ha disminuído la destrucción de la misma glucosa. Ha aumentado lo que nosotros llamábamos en 1909 «la tensión glucógena», «la constante de la glucemia»; por la intervención más o menos armónica de aquellos dos mecanismos aparentemente contrapuestos, pero que actúan coordinadamente.

La cantidad de azúcar existente en la sangre dependiendo de la cantidad de azúcar producido, y, por otra parte, de la cantidad de azúcar gastado, igualmente podrá aumentar la cantidad por un exceso de producción que por deficiencia de consumo. Pero en virtud de la ley de las correlaciones funcionales, en la regulación del metabolismo actúan en general, en los diabéticos como en el sano, los dos factores mancomunadamente, interviniendo unas veces más y otras menos cada uno de ellos.

Y esto es más que una teoría, responde a una realidad; resulta de la observación de que sucede, lo mismo al provocar los reflejos glucémicos que en los casos de la inanición.

Puede aumentar el nivel del azúcar por distintos mecanismos, y cuando no lleguen a bastar las reservas hidrocarbonadas, se mantendrá este nivel del azúcar usando de todas las sustancias que puedan producir hidratos de carbono. Tal sucede en la inanición: una vez consumidos los hidratos de carbono en reserva, las grasas y proteicos contribuyen a la producción de los hidratos de carbono necesarios a la nutrición.

Es posible acelerar este proceso evitando la intervención del páncreas y aumentará entonces la tendencia a la desintegración de todos los elementos formadores de los tejidos, los cuales concurrirán a constituir el elemento fundamental de la nutrición, que es la glucosa circulante y en los tejidos la glucosa para la combustión.

Esta glucosa se encuentra en los tejidos en forma de tal o en forma polimérica, glucógeno, y obedeciendo a un verdadero equilibrio físico-químico. De igual manera que en el caso de un gas que se halle disuelto en un líquido, obedeciendo a un equilibrio, bastará que disminuya la presión del gas que comprime dicho líquido para que inmediatamente se desprenda una parte del gas disuelto y bastará que la presión aumente para que inmediatamente se disuelva una parte de este gas ambiente; también en el ejemplo del equilibrio fisicoquímico de la glucosa almacenada en los órganos de la reserva, y en algunos tejidos, bastará que disminuya la proporción de glucosa en la sangre para que inmediatamente, cantidades de glucógeno, previa su hidrólisis, pasen a la sangre para compensar dicha disminución. Bastará, viceversa, que aumente la cantidad de glucosa existente en la sangre, por ejemplo en la sangre porta, en un momento de absorción alimenticia, para que este exceso de glucosa sea fijado por las células de los órganos correspondientes, sobre todo el hígado, polimerizada y convertida en glucógeno. Se encuentra, pues, la glucosa en los organismos en forma de glucógeno, en situación análoga a la en que se encuentran tantos casos de reacciones limitadas, según las leyes de las masas, de los equilibrios químicos. Pues bien, podemos desplazar la situación de equilibrio. Sabemos que una de las condiciones de actuación de las enzimas es precisamente el desplazamiento de la situación de equilibrio en las reacciones limitadas.

Se dan diferentes circunstancias en que se modifica la posición del equilibrio glucógeno-glucosa, de igual manera que, según hemos visto, en otros casos cambia la situación del equilibrio térmico. El aumento de la tensión glucógena, la equilibración de la glucemia a tasas superiores a la normal constituye la diabetes. Y en ello pueden influir a un tiempo la sobreproducción y la deficiencia del consumo.

Hechos de educación nutritiva se cuentan entre los más eficaces. Es conocida la llamada diabetes de los hambrientos, podríamos decir la inanición crónica; de aquellos hombres o animales sometidos a nutrición deficiente. Estos individuos, no contando con suficiente aporte alimenticio, acostumbran su metabolismo a la utilización de la propia sustancia de sus tejidos y, por lo tanto, a formar glucosa con materiales no hidrocarbonados. Se comprende que su actividad glucógena se halle exacerbada. Como ocurrirá, en el extremo opuesto, en el caso de enfermos que hayan usado de un régimen anormalmente pobre en hidratos de carbono. Puede coincidir (y no es raro que coincida) la baja tolerancia hidrocarbonada, y aun la diabetes, con la obesidad y con el artrismo auténtico. En estos ejemplos se ha adaptado también el metabolismo a fabricar los necesarios hidratos de carbono partiendo de grasas o de proteínas principalmente.

Veamos por último el caso del frío. Son particularmente interesantes los resultados de la extirpación del páncreas según sea la temperatura ambiente. Cuando ésta es alta, más difícilmente aumenta la tensión glucógena que en tiempo frío. Y es que el animal sometido a temperaturas de verano no ha de forzar los mecanismos termógenos para mantener su temperatura por encima de la temperatura del ambiente; la glucogenia no es tan viva, y en este caso los plasmas, por adaptación nutritiva, se hacen menos lábiles al proceso de desamiliación, de desintegración glucógena. En cambio, en el invierno, puede decirse que el metabolismo se ha canalizado en el sentido de producir cantidades considerables

de glucosa que son consumidas en seguida, debido a la intensa termogenia del animal que vive en un ambiente frío; y entonces, al producirse una tan grave perturbación del metabolismo como es la ausencia de la influencia frenadora del páncreas, es consecuencia natural un aumento de la tensión glucógena y, como resultado inmediato, la facilidad de aparición de la hiperglucemia con la consiguiente glucosuria.

Digamos, en resumen, que podremos observar tres procesos fundamentalmente idénticos: la diabetes, los efectos de la intoxicación florídica y la inanición. En la primera se produce una movilización anormal de sustancias no hidrocarbonadas de los tejidos y de las mismas sustancias alimenticias, porque se exagera la fase desintegradora del metabolismo histolítico—sobre todo decayendo la intervención reguladora pancreática—y también por las dificultades en la glucolisis en la sangre y en los órganos; se consumen, por vicariación nutritiva, materiales distintos de los hidrocarbonados. En la intoxicación por la floridzina sucede igual cosa, aun cuando el mecanismo sea otro; aumentada la permeabilidad renal a la glucosa, ésta se escapa y se agotan las reservas hidrocarbonadas, y entonces otros materiales han de servir para la nutrición. Y, finalmente, en el caso de la inanición, una vez liquidados los restos de hidratos de carbono guardados en los tejidos, han de ser aprovechadas sustancias proteicas y sustancias grasas. En último término, la perturbación metabólica es la misma en los tres casos; y en todos ellos se observa igualmente la acrecida destrucción nitrogenada—como se demuestra por la eliminación urinaria—la fácil movilización de las grasas que puede conducir hasta la lipemia y la tendencia a la acidosis.

Ya veis, pues, cómo tres procesos al parecer inconexos se unifican dentro de un criterio patológico común. La causa es distinta, pero los efectos nutritivos son los mismos. La diabetes puede, según lo dicho, comenzar por ser de origen nervioso—tal como se demuestra experimentalmente,—pero acaba siendo de naturaleza humoral, sobre todo por deficiencia funcional del páncreas. Repetidas descargas nerviosas glucógenas pueden agobiar al páncreas y llevarlo al estado de hipofunción. ¡Entonces el trastorno se hará permanente! Y una vez establecida, vendrá el desaprovechar la glucosa y la aceleración desasimilativa, primitiva o secundaria, y en el fondo la inanición, más o menos intensa y más o menos rápida.

He aquí porque la diabetes constituye una enfermedad rica en enseñanzas: más rica todavía en enseñanzas correspondientes a la fisiología de la nutrición que a la misma medicina práctica.

Yo he querido, por la modesta intervención que hubiese podido tener en la elaboración de estos conceptos, ocuparme hoy de un tema que no escapará a mis especiales aficiones y de otra parte pudiera interesaros a todos, médicos prácticos como sois. Sirva para probar una vez más, cuanto acabamos de ver, el fundamento fisiológico de toda perturbación morbosa. Empezamos a ver claro en tan importante cuestión, cuando hemos trasladado el problema patológico al campo de la investigación fisiológica.
