

Sesión científica del día 5 de octubre de 1932.

PRESIDENCIA DEL DR. PEYRÍ

Sinopsis de las glucopatías.

por los Dres. A. PI SUÑER y J. A. COLLAZO

Llamamos glucopatía a toda perturbación del régimen fisiológico de los hidratos de carbono en el organismo. En síntesis se puede decir que existe relación entre la cantidad de glucosa en la sangre, en el hígado, músculos y demás tejidos, relación que se establece por la intervención de mecanismos reguladores bien estudiados, de orden nervioso y de orden hormonal, cuya intervención mantiene constante la concentración de la glucosa hemática. Diversos trastornos que afectan a aquellos mecanismos de control o bien al recambio nutritivo, en especial de los glúcidos, pueden alterar aquellas relaciones, manifestándose visiblemente en variaciones de la tasa de glucemia. Cuando ésta aumenta de una manera que su cifra trasponga el índice de retención renal, pasa glucosa a la orina.

La glucosuria es fenómeno fácil de descubrir. Durante mucho tiempo ha sido el único síntoma conocido de las perturbaciones en la regulación del comercio glúcido en el organismo, y se ha considerado la glucosuria como sinónimo de diabetes. Entre todas las causas de glucosuria, la diabetes es la más frecuente y eficaz y, a su vez, la glucosuria el elemento cardinal del síndrome diabético. Hubo una larga época en la cual no se conocía otra glucopatía que la diabetes.

Pero aun dentro de este estado de conocimientos, ya se pudo ver que se dan algunos casos de eliminación de glucosa en la orina independientemente de la diabetes: glucosurias alimenticias, transitorias, emocionales, por fatiga, etc. Obsérvese, además, que otros azúcares que la glucosa podían encontrarse en la orina en circunstancias más o menos anormales: lactosa, maltosa, pentosas diversas, etc.

La cosa se complicó todavía al divulgarse la práctica de la determinación cuantitativa de la glucemia. Pudo comprobarse que el nivel glucémico no es rigurosamente constante; que varía dentro de ciertos límites por la

influencia de diferentes factores. Se dan aumentos de la glucemia no suficientemente intensos para seguirse de glucosuria; por lo cual pasaban inadvertidos cuando se analizaba únicamente la orina. También en algunos casos baja la cifra de glucemia. Si estas oscilaciones no son muy fuertes o no duran demasiado tiempo, la sola manera de revelarse será el examen de la sangre. De lo contrario, darán lugar a síntomas característicos, manifestaciones de la hiper y de la hipoglucemia respectivamente.

También podrá haber glucosuria sin alteración de la glucemia. Basta que baje el índice de retención renal para la glucosa. Entonces una glucemia normal se acompañará de glucosuria, con un excesivo gasto de azúcar, que podrá dar lugar a consecuencias que ya estudiaremos. Es el caso de la diabetes renal humana y de la diabetes experimental por la intoxicación floridzínica con su "vacío de azúcar".

Pueden darse, asimismo, perturbaciones de la glucorregulación lo bastante ligeras para que no se revelen por glucosuria ni siquiera por hiper o por hipoglucemia espontánea. Acaso la tasa de glucemia sea normal, pero si se administra una cantidad de glucosa, se puede obtener un efecto patológico. La curva de la hiperglucemia así provocada se distinguirá de la fisiológica: o será más empinada y más alta, o más alargada — se retarda sobremanera la vuelta a la cifra normal — o ambas cosas a la vez. Siempre al área de la superficie limitada por la curva sobre la línea de las abscisas será mayor que en estado normal, según ha dicho Labbé.

Estos hechos demuestran defectos de la regulación glucémica; unas veces manifiestos y otras en potencia, y que pueden obedecer a diferentes causas.

En la diabetes hay hiperglucemia y curvas anormales de hiperglucemia provocada, exploratoria; pero se dan fenómenos análogos en pacientes que no son diabéticos.

Esta analogía ha dado lugar a confusiones y a desorientaciones que todavía persisten. Al encontrar curvas simildiabéticas, considérese que los estados de que dependieran tuviesen también algo que ver con la diabetes, aún cuando esta enfermedad no se manifestase, y así se pudo pensar, según los autores, que tales alteraciones de la glucorregulación fuesen siempre tributarias de una diabetes inicial o larvada (prediabetes, diabetes potencial), de una diabetes ligera (tranquila, oculta, inocente), atribuidos a diferentes especies morbosas de una disposición diabética o de un proceso diabetoide (paradiabetes de Labbé, falsa diabetes, diabetes latente, espuria, extrainsular). Estas denominaciones corresponden a conceptos diferentes, conceptos que han de ser precisados con toda exactitud.

Hoy nos hallamos ya en condiciones de hacerlo. El criterio que nos ha de servir principalmente será la conducta de la glucorregulación bajo diferentes condiciones (cifra de la glucemia en ayunas, curva de la hiperglucemia provocada, acción de la insulina, con o sin ingestión previa de hidratos de carbono, influencia de un determinado régimen, en especial de una dieta rica en glúcidos, etc.) En efecto, el estado y las variaciones de la glucemia constituyen el índice más valedero de la marcha de la regulación hidrocarbonada — estequiológica y funcional — en el organismo.

Pero al mismo tiempo, hay que conocer la relación existente entre el

contenido de glucosa en la sangre y la cantidad que pasa a la orina; el nivel y evolución de la lactacidemia al variar las condiciones fisiológicas, datos de gran interés por la importancia de la producción y desaparición del ácido láctico en el metabolismo intermediario de los glúcidos. Interesa conocer, además, la situación de los procesos de desasimilación en general — cociente calórico de Rubner de la orina $\frac{\text{Cal}}{\text{N}}$, cociente de Müller $\frac{\text{O aus}}{\text{N}}$, índice de Bouchard o molécula elaborada media de la orina determinada por crioscopia — y también la relación entre el C y el N urinarios, cociente $\frac{\text{C}}{\text{N}}$. Igualmente importa tener noticia de las manifestaciones más visibles del metabolismo de los lípidos — lipidemia total y por fracciones, producción y eliminación de cuerpos cetónicos en C₄ y de acetona — y de las proteínas — cantidad de N no proteínico, urea y ac. úrico en la sangre; N total, urea, purinas y ácido úrico en la orina. Estos datos, más la determinación de los indosados y sobre todo de los cuerpos cetónicos en C₃ y sus congéneres — ácido láctico, metilgloxal, ácido pirúvico, acetaldehído — nos darán idea suficiente del estado del metabolismo. Convendría también el estudio del recambio en conjunto: determinaciones del metabolismo basal y después de ingestión alimenticia y de un determinado trabajo, y del cociente $\frac{\text{C O}_2}{\text{O}_2}$.

Por estos métodos tendremos noticia, no sólo de las condiciones en que se encuentran los procesos de la glucorregulación, sino, casi siempre, del origen de sus alteraciones. Y tal conocimiento, con más los datos clínicos de los casos correspondientes, son los que nos permitirán distinguir y clasificar las diferentes glucopatías, que nos encontramos ya en la posibilidad de sistematizar esquemáticamente.

I

De entre todos los signos enunciados, el más conocido, seguramente el más característico y, además, muy fácil de investigar es la disglucemia, alteración en la cantidad y en el régimen de la glucosa en la sangre. Puede aumentar dicha cantidad o bien hallarse alterado el proceso de equilibración glucémica en sentido progresivo (disglucemias positivas) o viceversa (disglucemias negativas). Han sido muy estudiados los casos de hiperglucemia de distinta naturaleza en estos últimos años; y es cuestión que se debate en la actualidad la de las hipoglucemias, su origen, y sus efectos. En esta relación de glucopatías nos ocuparemos sucesivamente de las hiper y de las hipoglucemias: de las disglucemias positivas y de las negativas.

Las hiperglucemias — considerando como a tales las curvas sobrenormales — cabe que tengan distinta patogenia y que sean, por lo tanto, de diferente naturaleza. Las hay puramente funcionales y, por tal, pasajeras, dependientes de perturbaciones en la actividad de diferentes órganos. Las hay de igual clase — sintomáticas — más persistentes, dando lugar a estados diabetoides, con su cortejo sindrómico y también con la posibilidad de que secundariamente pueden dar lugar, pasando el tiempo, a insuficien-

cia insular por fatiga del páncreas. Por este proceso evolutivo las hiperglucemias sintomáticas podrán constituir manifestaciones de la disposición diabetógena. En efecto, si, por cualquier motivo, se mantiene anormalmente alto el nivel glucémico, el páncreas es sometido a trabajo sobrenormal y, perdurando el trastorno, llegará quizás el momento de la meopraxia del órgano, de la diabetes verdadera. Pero en otros casos, la capacidad funcional pancreática será suficiente y sostenida, y en tales ejemplos no se pasará del estado diabetoide.

Otras disglucemias proceden de alteraciones del metabolismo, entre las cuales la diabetes verdadera y la avitaminosis B.

La intervención del sistema nervioso en la producción de estados hiperglucémicos se conoce desde hace mucho tiempo. Desde Bernard sabemos que la excitación del suelo del cuarto ventrículo es causa de hiperglucemia y glucosuria. Y no sólo el bulbo, sino otras regiones del cerebro intermediario y de las cercanías del tercer ventrículo y cuerpos estriados intervienen en la regulación de la glucemia, como han demostrado Noel Paton, Richter, Senator, Kuno, Mellamby, Aschner, Karplus, y Kreidl; Leschke, Camus, Gournay y Le Grand. También la excitación de ciertas regiones de la corteza cerebral (Cannon, School y Wright, de la Paz, Stewart y Rogoff) puede ser causa de la hiperglucemia.

Recíprocamente, Bruschi, Dresel y Loewi vieron lesiones en dichos puntos en algunos casos de diabetes experimental o humana, lesiones a las que atribuyeron un papel patogénico. Nadie discute la intervención nerviosa en la regulación glucémica. Uno de nosotros probó la existencia y acción de reflejos tróficos glucemiantes: cómo la riqueza en glucosa del medio interno influye automáticamente en la glucorregulación. Puche Alvarez se ha ocupado del papel, en este control, de la inervación autónoma. Es tan general el acuerdo sobre este punto, que Woodyatt ha pensado incluso que la diabetes verdadera fuese una enfermedad del simpático que se traduciría en hipersecreción de adrenalina (a la que Cowell y Bright atribuyen un importante papel metabólico, por el que se opondría a la fijación y oxidación de la glucosa por los tejidos) y también inhibiendo, además, la producción insular.

Diferentes influencias nerviosas (emociones, fatiga mental, ciertas psicosis, estupor) pueden dar lugar a hiperglucemia, acaso seguida de glucosuria; e incluso diabetes auténticas permiten suponer una etiología nerviosa, muy verosímil si se tienen en cuenta los mecanismos de depresión pancreática secundaria antes señalados. Hay, pues, estados diabetoides y aún verdaderas diabetes de origen nervioso.

Los hay también de origen endocrino. No sólo el páncreas; numerosas glándulas de secreción interna toman parte en la regulación glucémica. Marañón ha tratado de ello en su famoso libro "Las glándulas de secreción interna y las enfermedades de la nutrición", cosa que nos releva de extendernos excesivamente sobre esta cuestión, ya que en aquel libro se encontrará una información completa sobre el tema. En él se trata, en efecto, después de estudiar la influencia del páncreas en la regulación de los hi-

dratos de carbono, de la intervención de las suprarrenales, del tiroides, hipófisis, glándulas genitales y otras, y de las diversas combinaciones pluri-glandulares.

El tiroides desempeña papel importante en la glucorregulación, como se puede demostrar por experiencias fisiológicas y por la observación clínica. Un exceso de actividad tiroidea suele acompañarse de hiperglucemia, y así sucede con frecuencia en la enfermedad de Basedow y otros casos de hipertiroidismo.

Igual se puede decir de las glándulas suprarrenales. Desde el momento que la inyección de adrenalina se sigue de hiperglucemia y glucosuria, es lógico suponer que todo incremento en la increción suprarrenal se traduzca por alteraciones de la glucemia en sentido positivo. De otra parte, conocido el papel de las suprarrenales en el mantenimiento del tono vascular, de la tensión arterial, y la frecuencia con que coexisten la diabetes y la hipertensión, nos explicaremos que se produzcan estados diabetoides de origen suprarrenal. La hiperepinefria es sin duda un factor diabetógeno considerable, que contribuye a la predisposición diabética, a la producción de estados de disglucemia positiva con baja tolerancia frente a los hidratos de carbono.

Citemos también la hipófisis. Se ha observado que en la acromegalia y el gigantismo suele existir baja tolerancia hidrocarbonada; mientras que esta tolerancia es anormalmente elevada en algunos tumores de la hipófisis y en la enfermedad de Froehlich. Señalamos ahora las muy interesantes observaciones de Houssay y Biasotti, acerca de la correlación funcional pancreático-hipofisaria. La extirpación de la hipófisis en perros pancrectomizados hace que la diabetes experimental evolucione más lentamente y con menor gravedad. Uno de nosotros con Puyal e Isabel Torres se ha ocupado del papel de la hipófisis en el control del metabolismo intermediario de los glúcidos. Una glándula que muestra tan directa influencia en la regulación de la glucemia y del metabolismo, es seguro que influirá asimismo en las perturbaciones patológicas del recambio hidrocarbonado y sus manifestaciones.

Cabe de igual manera la intervención de las glándulas sexuales, masculinas y femeninas, señalada repetidamente por los autores. Folch y Benaiges han estudiado, entre nosotros, este problema.

Estados diabetoides de mucho interés son los de origen hepático. He aquí una cuestión largamente debatida. Hoy nos encontramos lejos de las ideas de la escuela de Gilbert y Carnot, por ejemplo, acerca de la posibilidad de una diabetes simplemente por hiperhepatía—excesiva glucogenia—o también por anhepatía—imposibilidad de fijación en el hígado de los hidratos de carbono ingeridos. Las cosas aparecen ahora más complicadas, pero es lo cierto que en numerosas afecciones del hígado se ven trastornos de la glucorregulación independientemente de una participación pancreática. Labbé y Nepveux han comprobado en un 94 por 100 de enfermedades hepáticas de diferentes clases—hepatitis tóxicas o infecciosas, congestiones, hígado grande de glotonos y bebedores, cirrosis, absesos, neoplasias, litiasis biliar, etc.—perturbaciones de la glucorregulación en el sentido posi-

vo. La Barre y Hartog han visto como el hígado es preponderante en la producción de la hiperglucemia del choque anafiláctico.

No está probado que desempeñe un papel fisiológico la glucemina de Loewi, opuesto al de la insulina, y que puedan producirse verdaderas diabetes por una producción sobrenormal de glucemina hepática. Pero cualquiera que sea el mecanismo de estos fenómenos, no cabe dudar de una influencia primaria del hígado sobre la gluco-regulación y, por lo tanto, de la existencia de estados diabéticos de origen hepático.

Finalmente, cabe la responsabilidad de la disglucemia atribuible a disturbios complejos de glándulas endocrinas, a combinaciones sinérgicas pluriglandulares, algunas veces de gran complicación, que se reflejan en el nivel de la glucemia y de la tolerancia hidrocarbonada. Diferentes autores han señalado procesos diabéticos de naturaleza pluriglandular.

Mucha analogía con éstos tienen los factores de orden constitucional. En efecto, hay que entender por factor constitucional toda condición congénita—tal vez hereditaria—que da lugar a una o varias manifestaciones anatómicas, fisiológicas o morbosas personales. Este carácter puede proceder de la manera de ser o de funcionar uno o distintos órganos. Bauer ha estudiado bien estas cuestiones y en particular la influencia de las glándulas de secreción interna en tales caracteres constitucionales, remarcando como, por la correlación de funciones en el organismo, una desviación patológica limitada puede dar lugar a múltiples reacciones. Por esto las alteraciones morbosas constitucionales suelen ser complejas aun cuando el punto de partida sea sencillo. En general las influencias constitucionales dan lugar, más que a la enfermedad inmediatamente, a la predisposición patológica.

Existe una predisposición diabética, como existe, por ej. una predisposición hipertensiva. Desde el momento que pueden ser muchos los motivos del alza del nivel glucémico, con la correspondiente disminución de la tolerancia hidrocarbonada—tensión glucogena llamamos con Turró a este complejo en 1909—se darán casos de exagerada actividad de alguno de dichos factores, de depresión de los contrarios, o de ambas cosas a la vez, o múltiples combinaciones en una u otra parte, o de las dos. Estos estados serán tal vez congénitos y lo será la predisposición. Prácticamente la complejidad de las causas de hiperglucemia que responden a condiciones fisiológicas generales, define los estados correspondientes como constitucionales.

En la edad madura se hacen más frecuentes trastornos de la gluco-regulación de esta naturaleza, y no pocas diabetes auténticas empezaron en alteraciones funcionales de los mecanismos aseguradores de la constante glucémica. Son característicos de esta edad estados diabéticos de origen complejo, menos susceptible a la insulina que la verdadera diabetes, y que responden a condiciones fisiológicas personales. Ulteriormente, por la meiotragia insular, pueden terminar en diabetes vera.

Los obesos constituyen ejemplo característico. De mucho tiempo han sido señaladas las relaciones entre la obesidad y la diabetes, y es común observar que tales enfermos mejoren del disturbio glucémico cuando pierden peso. Todo esto, además, viene agravado por el hecho de que los obesos en general son grandes comedores y bebedores, que, como a tales, padecen con

frecuencia de afecciones hepáticas—congestiones, hígado grande, hepatitis, cirrosis, litiasis biliar—causa a su vez, de estados diabetoïdes.

También hay que considerar la influencia del embarazo. Durante su curso, la glucorregulación está muchas veces perturbada, según han demostrado Gray, Metzfeld, Labbé y Mouzaffer Cheuwki y, entre nosotros, J. Noguera. La prueba de la hiperglucemia provocada es frecuentemente positiva, pero en algunos casos el trastorno adquiere mayor amplitud, incluso con glucosuria, y es lícito pensar en el comienzo de una diabetes, que, en general, retrograda después del parto.

Las alteraciones en el régimen de los glúcidos dependen también aquí de múltiples causas y en numerosos ejemplos, cabe señalar un factor hereditario. No se trata de diabetes inicial, porque sólo excepcionalmente tales trastornos terminan en diabetes auténtica.

Nos queda por examinar otro grupo de estados diabetoïdes de filiación todavía menos precisa que los que acaban de ocuparnos, pero con los cuales tienen sin duda relaciones genéticas. Los llamaremos, por ello, de origen indeterminado.

En primer término citaremos la hipertonia glucógena, que suele ser paralela a la hipertonia vascular. Esta coexistencia es un hecho hoy bien demostrado y uno de nosotros ha estudiado la cuestión en un trabajo reciente. Es común observar en la diabetes hipertensión arterial y las causas de ésta muchas veces lo son, al mismo tiempo, de alta tensión glucógena. Iguales agentes nerviosos, endocrinos, neuroendocrinos y constitucionales mantienen la hipertonia circulatoria, y actúan paralelamente en sentido positivo sobre los mecanismos reguladores del nivel de la glucemia, deprimiendo la tolerancia hidrocarbonada. Se dan con frecuencia estados diabetoïdes en casos de hipertonia vascular.

También en diferentes enfermedades del aparato digestivo, Novoa ha insistido sobre esta coincidencia. Se observan alteraciones de la regulación glucémica en la úlcera gástrica y duodenal, en el cáncer del estómago. Ya hemos hablado del papel del hígado en la producción de estos trastornos "Hay que contar a buen seguro, dice Novoa, con la intervención de influencias nerviosas, de desarreglos incretores, pero sin duda hay que contar también con otros factores no bien estudiados en el momento presente". Considera posible una no probada contribución en el control glucémico de la mucosa duodenal, según supusiera Pflüger. En la patogenia de algunos de estos estados diabetoïdes hay que hacer la parte a sinergias esplácnico-hormónicas de gran interés fisiológico y de mucha influencia en la fisiología de los órganos del alto abdomen. Esta es una cuestión en el presente poco conocida y merecedora de estudio, pero ya desde ahora se puede afirmar justificadamente la relación entre ciertas afecciones digestivas y alteraciones en el tono glucógeno.

Algunas enfermedades infecciosas agudas traen igualmente consigo perturbaciones en la glucorregulación. Hay glucosurias de convalecencia y pueden encontrarse curvas de hiperglucemia provocada simildiabéticas (Hamman y Hirschmam, Achard, Ribot y Binet, Labbé y Gavrila, etc.). Todo esto se desvanece ordinariamente al mismo tiempo o poco después de la enfermedad,

y puede ser debido a estados transitorios de depresión funcional insular o tal vez a otras causas entre las examinadas. Si es lo primero, no se trata de lesión permanente porque la perturbación glucémica suele ser fugaz.

También en las neoplasias malignas es frecuente ver curvas anormales de hiperglucemia provocada. Nosotros hemos visto que un 81 por 100 de dichas curvas son glucopáticas y casi en su totalidad sobrenormales, altas, ascendentes o retardadas. Por otra parte, la curva de lactacidemia provocada por la ingestión de glucosa también es característica en los cancerosos: precocidad del máximo y descenso rápido.

Al lado de estas disglucemias de origen orgánico mejor o peor determinado y que podemos llamar funcionales, hay que contar con el grupo muy importante de las glucopatías metabólicas, de las glucidistrofias. Repetidamente hemos insistido sobre este tema. La diabetes no es la única glucidistrofia y aun en la clínica, por sus caracteres nosológicos, cabe distinguirla de otras enfermedades del grupo. Entre éstas señalaremos, como más características, la avitaminosis B experimental y la paradiabetes humana. Uno de nosotros ha considerado que algunos de los accidentes digestivos de la primera infancia pueden ser referidos a un cuadro de avitaminosis. El trastorno metabólico principal no se debe producir, en uno y otro caso, al mismo nivel, dentro del largo y complicado proceso de la desasimilación hidrocarbonada.

Incluiremos, pues, estas glucidistrofias entre las disglucemias positivas y distinguiremos las distintas formas de paradiabetes, todavía no exactamente definidas, de la diabetes auténtica, pancreática, insular.

II

Hasta ahora hemos examinado las glucopatías con hiperglucemia. Ahora debemos estudiar las que se manifiestan por hipoglucemia (disglucemias negativas).

En los últimos años han sido particularmente considerados estos estados hipoglucémicos, que empezaron a ocupar a fisiólogos y clínicos, sobre todo después del descubrimiento de la insulina, con los accidentes que su uso inadecuado puede provocar.

Los efectos de la hipoglucemia en los animales y el hombre son bien conocidos, y poco a poco se ha venido investigando la influencia de diferentes factores de depresión glucémica. Es el caso recíproco de la hiperglucemia, con sus diversas causas.

Desde que Gibson y Larmer en 1924, analizando un caso de diabetes renal, pararon la atención en una serie de síntomas semejantes a los de la hipoglucemia provocada y coincidiendo con cifras de glucosa hemática hasta de 0,4 por 1000, se ha considerado una realidad la existencia de hipoglucemias espontáneas, Jiménez Díaz y Martín Carrasco han dedicado a la cuestión un estudio muy importante y Sigwald, recientemente, ha reunido en un libro considerable datos en gran número.

Las disglucemias negativas pueden ser también funcionales y metabólicas. Su clasificación es casi paralela a la de las hiperglucemias.

Las hay de origen nervioso. Ya Cl. Bernard probó que la sección y otros traumatismos medulares o la enervación del plexo hepático dan lugar a hipoglucemia. Pucho se ocupó en nuestro Instituto de la hipoglucemia por excitación nerviosa, del vago especialmente; de la hipoglucemia asfíctica por excitación bulbar, cuando se han seccionado las vías hiperglucemiantes.

En clínica humana no se han descrito todavía casos indiscutibles de hipoglucemia por influencia nerviosa; pero hemos de señalar la aparición de accidentes espontáneos de tal índole coincidiendo con síndromes vagotónicos (Nielsen), en la encefalitis y después de la encefalitis (Oppenheimer), en la hemorragia meníngea (Rathery, Derot y Sterne), en la epilepsia y en ciertas enfermedades mentales; hipoglucemias que cabe observar aún después de la administración de glucosa.

Mejor conocidas son las glucopenias de naturaleza endocrina. La tan eficaz intervención de las glándulas de secreción interna en la glucorregulación hace lógico suponer que desempeñen también gran papel en la producción de estados hipoglucémicos.

Citaremos en primer lugar, como es natural, el páncreas. Harris (1924) descubrió casos de sintomatología idéntica a la que se observa por el uso de cantidades excesivas de insulina y pudo observar, de una parte, cifras de glucemia infranormales y, de otra, lesiones neoplásicas del páncreas (adenoma o carcinoma), la hiperplasia de los islotes o pancreatitis o simplemente incremento de la función endocrina (hiperpancreacia). Observaciones análogas han menudeado: el caso de Wilder, Allan, Power y Robertson, de carcinoma pancreático; el de Campbell, Howland, Maltthy y Robinson, de adenoma; el de Mac Clenahan y Norris, también de adenoma; el de Gray, de un niño con simple hiperplasia insular; y los casos de Allan, Boeck, y Judd, de probable hiperfunción insular sin alteraciones anatómicas visibles.

Se trata aquí de un proceso semejante al adenoma tóxico tiroideo, causa de hipertiroidismo. El adenoma de los islotes lo sería de hiperinsulinismo.

En seguida, como factores posibles de hipoglucemia, señalaremos las alteraciones suprarrenales. A partir de Porges (1909), se sabe que, lo mismo en la enfermedad de Addison que después de la extirpación experimental de las suprarrenales, se produce con frecuencia hipoglucemia. Han sido numerosos los autores que en addisonianos han señalado glucemias muy bajas (Purjesz, Bauer, Rowntree, Marañón, Carrasco Cadenas, Blanco Soler, etc.); lo mismo que en enfermos con neoplasias destructivas, carcinoma, de las suprarrenales (Anderson). Sin embargo, Jiménez Díaz recuerda observaciones con glucemia normal o casi normal (Jiménez Díaz y Mansera, Shirokauer, Dorner, Sakaguchi y Katayama, etc.), por lo cual supone que las hipoglucemias de origen suprarrenal son fácilmente compensadas por otros agentes de regulación glucémica, y que, cuando aquéllas se producen, ello es debido a que concurre la insuficiencia de dichos agentes.

Con todo, es innegable que la hipofunción suprarrenal predispone a la

hipoglucemia. Marañón se ha ocupado repetidamente de la acidosis resultante de tal glucopenia.

También hay que contar con la hipófisis como factor de esta clase de trastornos. Ya hemos recordado algunos datos experimentales que demuestran la importante correlación funcional hipófiso-pancreática y la intervención de dicha hipófisis en la regulación hidrocarbonada. Cushing (1910) observó, el primero, tolerancia exagerada con respecto a los hidratos de carbono en ciertos casos de tumores de hipófisis con síndrome adiposogenital, y también hipoglucemia. Bauer encuentra glucemias bajas en algunos enfermos hipofuncionales de hipófisis y Wilder describe en 1930 la que ha llamado "hipoglucemia espontánea hipofisaria". Sin embargo, en la génesis de la hipoglucemia que presentan sus dos enfermos pudieron intervenir otras influencias, a más de las hipofisarias.

En el hipertiroidismo ya hemos visto ser frecuente la elevación de la glucemia. En cambio en el mixedema, no es raro observar hipoglucemia, lo mismo que después de tiroidectomías parciales en enfermos de Basedow. En los casos de hipoglucemia espontánea descritos por Stenstroem y Patterson se daban síntomas evidentes de hipotiroidismo, pero existían asimismo lesiones de otras glándulas endocrinas.

Este hecho y otros análogos demuestran que caben diferentes y complejas combinaciones pluriglandulares. Se han descrito ejemplos característicos. Así el de Odin, con coma y rigidez muscular, metabolismo mínimo fuertemente infranormal (80 %), baja glucemia; síntomas que mejoraban con la administración de glucosa. La autopsia reveló atrofia suprarrenal, tiroidea y ovárica con esclerosis; aumento de volumen del páncreas con hipertrofia insular. El de Patterson, antes citado, con fatigabilidad exagerada, abatimiento, hipertonia muscular, cefalea, síntomas de insuficiencia tiroidea (caída del pelo y metabolismo basal — 20 %) y finalmente coma. Se encontró atrofia considerable de las suprarrenales, con esclerosis de la cortical, atrofia del tiroides, y aumento de los islotes de Langerhans. Se han descrito casos semejantes en cuya génesis el reconocimiento clínico hace suponer la participación de diferentes glándulas endocrinas.

No hemos de insistir, en efecto, señalando cómo actúan sinérgicamente los órganos de secreción interna y como, de ordinario, los trastornos funcionales de algunos de ellos llevan consigo perturbaciones en la actuación de los demás.

Al lado de estos casos, de patogenia bien conocida, hemos de colocar otros de génesis menos clara, que interinamente proponemos llamar de origen indeterminado.

En primer término, la hipotonía vascular, con hipotensión esencial, gran fatigabilidad, astenia física y psíquica, tal vez hasta coma, sin manifestaciones somáticas de la participación de un órgano determinado. Gougerot y Peyre describieron casos de esta clase en 1925, atribuyéndolos a hipoepinefría y disinsulinismo. Seguramente que en la cadena patogénica de tales trastornos entran, como factor inmediato, disturbios de la función pancreática y acaso de otras glándulas endocrinas; pero no parecen ser estos trastornos la causa primera de la enfermedad. Algunas veces se trata

sólo de accidentes fugaces, que mejoran espontáneamente y pasan sin dejar rastro; otras veces queda una tendencia glucopénica, y otras quizás la hipoglucemia persiste o se agrava. Va ligada a la hipotensión, y cabe oponer este síndrome al de la hipertensión esencial con hiperglucemia o disminuída tolerancia frente a los hidratos de carbono.

También hay que señalar aquí distintas enfermedades del aparato digestivo. Así como las hay — y con cierta frecuencia — que se acompañan de disglucemias positivas, las hay también con hipoglucemia. Claro que en estos casos es difícil precisar la parte que corresponda a alteraciones de la glucorregulación y a dificultades en la absorción alimenticia de los glúcidos. Cammidge afirma la frecuente coexistencia de diferentes afecciones gastro-intestinales (éstasis gástrica, enterocolitis crónica, constipación habitual, litiasis biliar) y de glucemias infranormales. Marañón indica que la obstrucción del colédoco y Caspel distintos tipos de dispepsia, se acompañan de hipoglucemia.

Nada sabemos del mecanismo de tales hechos: si en la producción del síndrome interviene el aparato digestivo inicialmente, o el páncreas, el hígado, el sistema nervioso, u otros órganos, o varios a la vez; pero nos ha parecido de interés señalar, al lado de las hiperglucemias de origen digestivo, estados opuestos, seguramente del mismo origen.

Algunas substancias que dan lugar a fenómenos tóxicos de distinta clase poseen propiedades hipoglucemiantes notables. Señalemos en primér término diferentes derivados de la guanidina, la metilguanidina, la butilamílguanidina o agmatina, la sintalina. Nuestras investigaciones nos hacen suponer la intervención de un mecanismo nervioso en la producción de tales hipoglucemias, que son evidentes y características.

También varias enfermedades parasitarias se acompañan de disglucemias, principalmente en sentido negativo. Los conejos con coccidiosis muestran una marcada riqueza de glucógeno aun después del ayuno de 18 horas acompañada de glucemia muy baja. Por otra parte, uno de nosotros ha observado crisis hipoglucémicas (0,6 por 1000) en el quiste hidatídico peritoneal y hepático, algunas veces con temblores, hipotonía, hipotermia, taquicardia y sudores y tendencia al síncope, que desaparecían rápidamente, por ingestión de azúcar o por la inyección de adrenalina. Ante estos hechos, es justificado preguntarse si el llamado shock hidatídico por rotura espontánea, traumática u operatoria del quiste, a veces seguida de muerte, no se debería acaso a una crisis que puede terminar en el coma hipoglucémico. La intervención del páncreas es probablemente nula en la génesis de estos accidentes, que se curan por la inyección intravenosa de glucosa o de adrenalina.

Queda todavía un grupo importante de disglucemias negativas, las que dependen de alteraciones del metabolismo. Claro está que la separación radical entre hipoglucemias funcionales y metabólicas resulta difícil, porque ya sabemos—e insistimos acerca de ello al estudiar los estados hiperglucémicos—que toda perturbación en el control de la glucemia resuena inmediatamente en los procesos de la nutrición, y viceversa. No obstante, las diferencias patogenéticas son lo bastante destacadas para justificar la distinción. Clasificar, además, aclara los conceptos!

Viene todo esto a cuento al considerar glucopenias en realidad de esencia metabólica y que hemos incluido entre las funcionales. Nos referimos particularmente a las que resultan del hiperinsulinismo. Constituyen la contrapartida de la diabetes auténtica, la más característica de las glucopatías metabólicas.

Si hemos incluido el hiperinsulinismo entre las causas funcionales de hipoglucemia, ello se debe a ser, en este caso, más manifiestos los efectos fisiológicos inmediatos que el disturbio nutritivo en su complejidad.

Hechas estas reservas, encuadraremos ahora bajo la rúbrica de las metabopatías los casos de glucopenias primitivas.

Josephs, desde 1926, ha venido manifestando que en los niños enfermos de vómitos cíclicos con acetonemia, existe hipoglucemia y glucoopenia. Griffith ve igual cosa en las convulsiones y coma infantiles. No sólo se encuentran cifras infranormales de glucosa en la sangre, sino disminución muy marcada de las reservas de glucógeno, principalmente hepáticas. En las autopsias es común observar una fuerte glucoopenia y aun la degeneración grasa del hígado.

En relación con la incapacidad esencial de fijar la glucosa, en algunos de tales casos la simple administración de azúcares no se sigue de éxitos terapéuticos. Para conseguirlos es necesario dar, al mismo tiempo, insulina.

La etiología es dudosa: una vez estos trastornos parecen hereditarios, otras se deben a regímenes alimenticios inadecuados, otras a infecciones más o menos activas. La glucoopenia infantil puede ser considerada como un trastorno metabólico equivalente a la diabetes, por la no existencia de reservas de glucógeno, sobre todo en el hígado, pero con hipoglucemia. No está probado que en la aparición de estos accidentes desempeñe papel preponderante el páncreas, ni tampoco otras glándulas endocrinas, por lo menos de modo directo. Parece más bien que se trata de disposiciones complejas de tipo constitucional que afectarían directa o indirectamente, por vías complicadas, el recambio nutritivo. Esta cuestión requiere, como se ve, un estudio profundo del estado del metabolismo en tales casos.

Un grupo natural de hipoglucemias es el de aquellas que resultan de agotamiento de las reservas hidrocarbonadas. Es un grupo poco distante del anterior, pero los trastornos que lo constituyen tienen origen bien determinado.

Citaremos en primer lugar la inanición, la insuficiencia alimenticia, que puede ser transtoria o prolongada, global o parcial, limitada a alguna clase de alimentos. De otra parte, dificultades en la digestión o en la absorción—vómitos incoercibles, estenosis esofágicas o pilóricas, dispepsias de diversa naturaleza pero de suficiente importancia, diarreas profusas— pueden ser causa de deficiente ingreso nutritivo. Se produce primero hipoglucemia latente, después manifiesta, y cuando el agotamiento de las reservas de glúcidos es bastante pronunciado, acidosis.

Lo mismo sucederá bajo la influencia de regímenes de carencia. La restricción inmoderada de hidratos de carbono puede conducir a la hipoglucemia, incluso con muerte por coma, aun en diabéticos, según ha podido

observar Joslin. Importa mucho tener esto en cuenta para no confundir un coma hipoglucémico con un coma diabético.

Toda dieta pobre en glúcidos cabe que acarree a la carga hipoglucemia: el uso de un régimen cetónico para el tratamiento de la epilepsia (Talbot, Shaw y Moriarty), la administración de muchas grasas y pocos hidratos de carbono (Begtrup y Rosling), de verduras y grasas, de proteínas, grasas y alcohol exclusivamente, se ha visto ser causa de glucopenia.

También un mal equilibrio vitamínico cabrá que desempeñe algún papel en la génesis de estos trastornos. Es esta una cuestión todavía poco estudiada, pero desde el momento en que los factores específicos de la alimentación intervienen tan eficazmente en el momento hidrocarbonado y en la regulación glucémica y que hoy son bien conocidos casos de disglucemias positivas por carencia vitamínica, es lógico suponer que también ciertas formas de avitaminosis se acompañan, a su vez, de hipoglucemia. Abraham relata la observación de un hombre de 68 años, cuya alimentación consistía únicamente en carnes frías, salchichas y alcohol, quien enfermó de escorbuto y presentaba marcada hipoglucemia.

Es, en efecto, un problema interesante el de los factores vitamínicos de la glucopenia. La avitaminosis B ya sabemos que es causa de la disminución del glucógeno hepático, con moderada hiperglucemia. En los períodos terminales, agotadas las existencias de glucógeno en el hígado y aun en los músculos, próxima la muerte del animal, se establece la hipoglucemia.

De igual manera que el deficiente ingreso, actúa el excesivo consumo. Es sabido que, por el esfuerzo muscular, se produce, en un primer momento, hiperglucemia, como resultado, sobre todo, de un reflejo trófico, que hemos examinado en repetidas publicaciones. Si el trabajo continúa, viene luego la hipoglucemia. Burger (1914) ha establecido exactamente la curva glucémica del esfuerzo muscular: primero se eleva, después desciende y en seguida vuelve a subir, para decrecer de nuevo progresivamente.

Así, después de un tiempo, variable según el trabajo, aparece la hipoglucemia, en general proporcionada al esfuerzo. Levin, Gordon y Derick han determinado la marcha de la glucemia de los corredores en el curso de la carrera de Marathon. Observaron en algunos casos hipoglucemias intensas, incluso con accidentes de agotamiento análogos a los insulínicos, que mejoraron rápidamente por la ingestión de azúcar.

No hay que decir que en los casos de hiperpancreacia antes estudiados, esta disposición glucopénica, puesta en evidencia por la fatiga, se hace más manifiesta. Parece ser, además, que distintos tipos de miopatías se acompañan también frecuentemente de hiperglucemia.

La intervención del hígado en mal funcionamiento sobre la producción de estados hipoglucémicos no cabe discutirla. Citemos todavía los experimentos de Mann y Magath: cuando se extirpa el hígado a un animal—perro— la sola manera de mantenerlo vivo es administrando repetida, periódicamente, las dosis necesarias de glucosa. Sin éstas, la hiperglucemia, con todo su cortejo sintomático, deviene rápidamente mortal. Toda exclusión experimental del hígado, cualquiera que sea el método con que se lleve a cabo, se sigue de los mismos efectos sobre la glucemia.

Destrucciones del hígado, degeneraciones, intoxicaciones masivas de la

célula hepática obrarán de igual manera cuando no puedan quedar reservas de glucógeno. Parnas y Wagner (1921) refieren un caso de hepatitis, con hepatomegalía e hipoglucemia; hipoglucemia que cede temporalmente mediante la ingestión de azúcar, produciéndose entonces glucosuria. Mc Intosh describe un ejemplo de intoxicación por el fósforo con glucemias de 0,25 por 1000, y Jiménez Díaz y Mansera observaron un enfermo con hepatitis grave, hipoglucemia y glucosuria al propinar la glucosa, como en el caso de Parnas y Wagner; cosa que quiere decir descenso del dintel renal para la glucosa.

Ulteriormente han menudeado las observaciones. Todo lo que represente hipofunción extensa y profunda de la célula hepática puede traducirse por hipoglucemia; la atrofia amarilla aguda, la ictericia grave con insuficiencia, la intoxicación por el fósforo (Mc Intosh), por los arsenobenzoles, novarsenanina (Cros y Blackford), los tumores malignos muy extendidos por el parénquima, de tal manera que prácticamente éste haya desaparecido, adenoma, adenocarcinoma, (Nadler y Wolfer), algunas infecciones (Oppel). La disminución de las reservas de glucógeno y, sobre todo, de la capacidad de reponerlas, ha de revelarse en disminución de la glucosa hemática. Se comprende que, en tales casos, la administración de glucosa sea de efectos terapéuticos pasajeros.

No todas las enfermedades del hígado—ni de muy lejos—van acompañadas de hipoglucemia, como no lo van tampoco, según hemos visto, de hiperglucemia. Las variaciones de azúcar en la sangre no pueden constituir un criterio para el diagnóstico de las enfermedades, ni siquiera de la insuficiencia hepática. Hay casos de hipoglucemia, en cierto número, indicando una defectuosa regulación, y los hay de sensibilidad mayor que la normal a los efectos de la insulina; pero una hipoglucemia constante de origen hepático exige para mantenerse una gran difusión del afecto sobre la célula hepática—desaparición total del glucógeno e imposibilidad de elaborarlo—o bien la asociación de otras perturbaciones de la gluco-regulación, debidas a la intervención de factores extrahepáticos. Sin embargo, bien se comprende que la debilidad de la glucogenia en el hígado concurra a la producción de accidentes hipoglucémicos.

Todavía, después del análisis de los efectos sobre la glucemia de la inanición—disminuido ingreso—del excesivo consumo y del defectuoso almacenamiento de los glúcidos en el organismo, nos queda por examinar lo que sucede en la sangre cuando se hace anormal la eliminación de la glucosa. Tal sucede en la diabetes renal humana y en la intoxicación floridzímica experimental. En uno y otro caso se encuentra rebajado el dintel de retención de la glucosa sanguínea por el riñón.

La diabetes renal se caracteriza por la existencia de glucosuria sin hiperglucemia; muchas veces, al contrario, con una concentración de azúcar en la sangre por debajo de lo normal. La glucosuria suele ser moderada; algunas veces, sin embargo, hasta 100-200 gramos por litro, lo cual representa una pérdida importante de glucosa. Este derroche obliga al organismo a reacciones compensadoras que pueden llegar a hacerse insuficientes, con lo cual se establece la gucopenia, con todas sus consecuencias. Suele aumentar de tal manera la tolerancia por los hidratos de carbono, que no es raro ob-

servar respuestas paradójicas: la administración exploratoria de glucosa cabe que acentúe la hipoglucemia, dando lugar a las manifestaciones clínicas características.

En la intoxicación por la floridzina sucede lo mismo. La floridzina da lugar, entre otros resultados, a diabetes renal transitoria: bajo su influencia desciende el dintel de eliminación de la glucosa y hay glucosuria con una glucemia normal o infranormal.

Desde 1886 se sabe, por las investigaciones de Mehring, que la intoxicación floridzínica puede dar lugar a un coma semejante al de la hipoglucemia. Fischer, mucho más tarde, confirmó el hecho, observando valores tan bajos de la glucemia que, a consecuencia de ello, dió a este estado el nombre de intoxicación glucopriva.

También aquellos casos descritos por Stenstroem, de hipoglucemia en las hembras lactantes, deben ser atentamente considerados en este lugar. Aquel autor observó una enferma con hipoglucemia mientras criaba a su hijo, sobre todo si seguía un régimen pobre en hidratos de carbono. Al suprimir el amantamiento, la glucemia se regularizó, a pesar de que la alimentación fuese la misma.

La coincidencia de la hipoglucemia con la secreción de la leche ha sido vista asimismo por Widmark y Klerker en la coneja, y por Widmark y Carles en la vaca, existiendo un cierto paralelismo entre la hipoglucemia y la cantidad de leche producida. Schroeder, Odin, etc. han estudiado esta hipoglucemia de la lactancia, que podría explicar ciertos síntomas como la debilidad, astenia, nerviosidad, frecuentes en las mujeres que crían, y los buenos efectos, observados de siempre, de una alimentación hidrocarbonada o del uso de bebidas ricas en azúcar.

Queda, no obstante, la duda de si las pérdidas de glucosa por la orina en la diabetes renal, o por la leche en la lactancia y aun también los demás mecanismos descritos, son bastante, aisladamente, para provocar una glucopenia sensible con la correspondiente hipoglucemia. Esta es una cuestión de interés y que merece un serio estudio. Posiblemente los mecanismos hipoglucemiantes no resultan tan sencillos como parece a primera vista, sino que se trata de fenómenos de una mayor complejidad; tal la patogenia de la diabetes renal, que puede ser debida, no a una perturbación primaria de los epitelios tubulares, sino a influencias extrañas al riñón. Cammidge y Jiménez Díaz consideran que en ello puede tener una parte la riqueza en calcio de la sangre y también la intervención de diferentes hormonas. Pero, con todo, es evidente la relación, por lo menos indirecta, entre las indicadas pérdidas de azúcar por diferentes vías y los estados hipoglucémicos; que es la cosa que en este momento nos interesa.

Llegamos al término de este resumen. La glucemia puede igualmente moverse en sentido ascendente que en sentido opuesto. Algunas veces tales oscilaciones son violentas. A ellas, sin embargo, se oponen los mecanismos compensadores, de cuya congruente intervención resulta la constante glucémica.

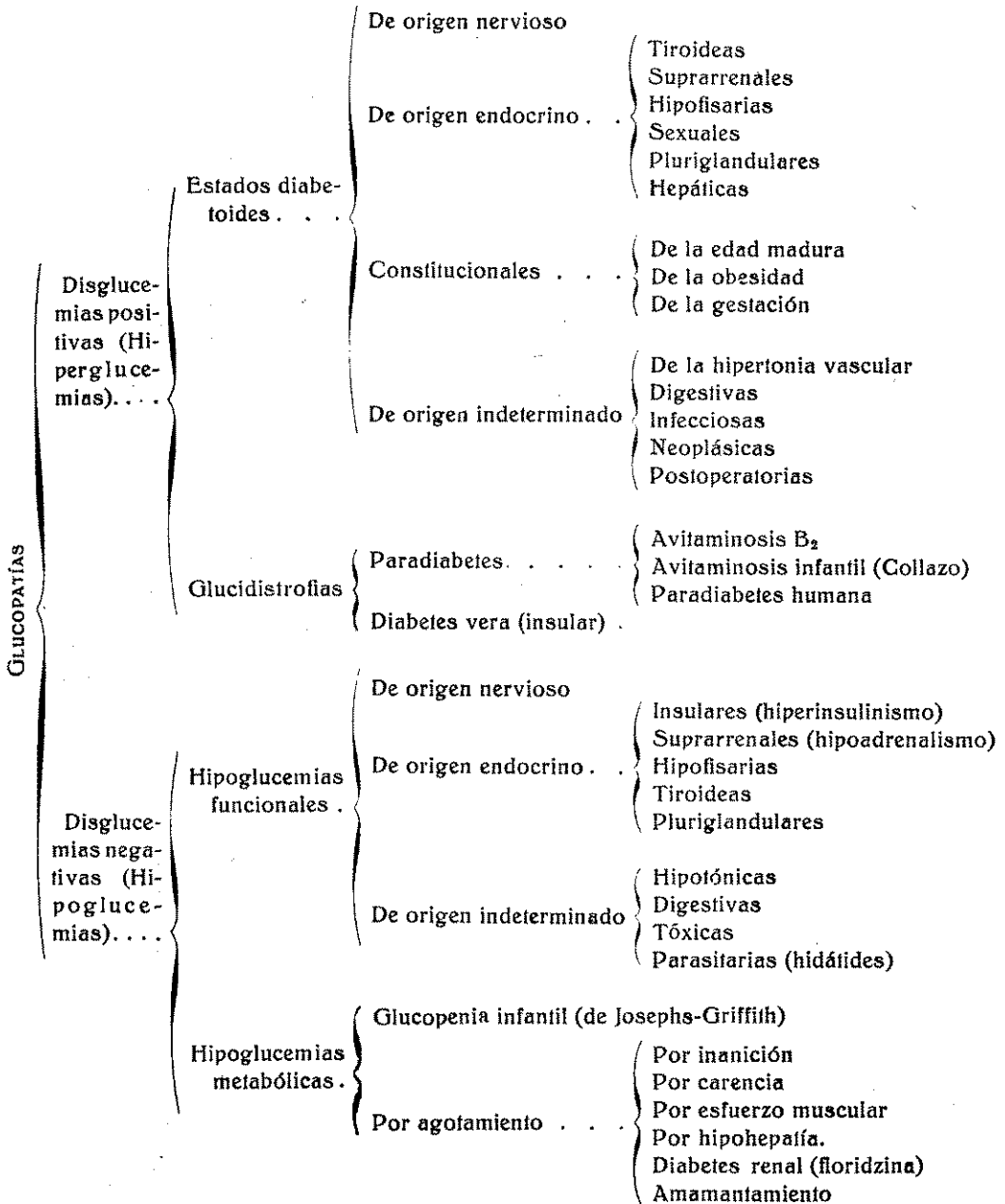
Por reacción local, bajo la influencia de la tensión glucógena (Pi Suñer y Turró) sobre los órganos suministradores de la glucosa a la sangre—hí-

gado en primer término, o sobre los que intervienen en el control de la glucemia—páncreas, según Gayet—por mediación de diferentes glándulas endocrinas cuya acción reguladora queda ya señalada—páncreas, suprarrenales, hipófisis, tiroides, etc.—y por mecanismos nerviosos, se tiende a mantener uniforme la concentración de la glucosa en el medio interno. Bien por la mayor o menor riqueza glucémica de la sangre que riega los centros glucorreguladores, según han probado Zunz y La Barre, bien por un reflejo trófico que responde a las necesidades nutritivas de los diferentes órganos, sobre todo el sistema muscular (Pi Suñer), automáticamente y a través del sistema nervioso, se mantienen prácticamente fijas las cifras de glucemia.

Estos procesos reguladores son complejos, como son complejas las causas de variación de la cantidad de glucosa en la sangre. Nos encontramos ante fenómenos fisiológicos, en la producción de los cuales intervienen numerosísimos factores.

Por ello es difícil, pero también muy útil, establecer el esquema de los procedimientos patogénicos en las diferentes glucopatías. Son estas distintas, pero inmediatamente se complican, y sus manifestaciones interfieren, se imbrican y confunden. Perturbaciones metabólicas de los glúcidos son causa de disglucemia, con todo su séquito de consecuencias fisiológicas. Viceversa, diglucemias de tipo funcional pueden ser el motivo, en seguida o ulteriormente, de metabolopatías hidrocarbonadas, principalmente por el camino, ya señalado, de la agresión, del agotamiento pancreático. Pero en esta túpida y complicada red de acciones y reacciones, de causas y efectos, de influencias mútuas, de estímulos y de inhibiciones, etc., conviene mostrar los hilos fundamentales, formar concepto de una estructura lógica, la cual nos permita el estudio ordenado de los fenómenos y, por la consecución de nociones claras, el ordenamiento toxonómico de los casos, un concepto clínico exacto, el diagnóstico preciso y el adecuado tratamiento.

Nos ha parecido, por todo esto, de mucha conveniencia sistematizar nuestros actuales conocimientos, y así, como resumen de lo que queda indicado, clasificaremos las glucopatías según la sinopsis siguiente:



Esta clasificación se funda en las alteraciones de la glucemia—disglucemias—considerándolas el carácter fundamental de las glucopatías. Repitamos, empero, que el síndrome completo se compone, por lo menos, de tres elementos: disglucemia, glucosuria—en el caso de que dicha disglucemia sea positiva—y alteraciones conexas del metabolismo. Una glucopatía característica reúne los tres grandes síntomas, la enfermedad típica: la diabetes mellitus. Pero diferentes formas de glucopatías disociadas, en las cuales se producen alteraciones aisladas e incompletas, constituyen la mayoría de las que se observan en la clínica.

El objeto de investigaciones futuras será identificar con precisión estos distintos estados, limitar exactamente la naturaleza y patogenia del cuadro clínico correspondiente. Tales investigaciones serán difíciles, a causa de la penuria actual de métodos para la exploración del metabolismo intermedio de los glúcidos. Hemos indicado los medios de exploración que consideramos mejores. Pero insistimos sobre la conveniencia de asociar a la exploración particular del recambio hidrocarbonado, el estudio de las demás modalidades del metabolismo: de las proteínas, lípidos, el metabolismo gaseoso, mineral, vitamínico. Por este camino solamente, los síndromes de cada glucopatía podrán llegar a obtenerse diferenciadamente.

Una clasificación más detallada y más natural, conteniendo, además del estado de la glucemia, los otros elementos metabólicos del complejo glucopático, no puede establecerse todavía en el presente. Por otra parte, no tendría la ventaja de la brevedad y concisión, y no dejaría tan en relieve las grandes líneas de las perturbaciones posibles en el comercio de los glúcidos. A nosotros, nos interesa ahora dejar sentado el concepto genérico de glucopatía. Dejaremos para más adelante el desarrollo de alguna de las partes de este gran capítulo, en particular de las que se refieren a las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado, que constituyen glucopatías disociadas extradiabéticas, o, por lo menos, no esencialmente ligadas a la diabetes pancreática. Estudios, estos, que consideramos de porvenir.

Discusión:

DR. BELLIDO: Los doctores Pi Suñer y Collazo han expuesto el panorama de los hechos y de las ideas actuales referentes a las perturbaciones del comercio hidrocarbonado en el organismo y, en particular, a la conducta de la glucemia en determinados estados normales y patológicos. Sería interesante una ojeada hacia atrás, de carácter histórico, a los conceptos que han ido sucediéndose de fisiólogos y clínicos, basados en los trabajos que aclaran progresivamente el problema, y que culminan en el descubrimiento, de Mehring y Minkowski, los resultados de Allen y el hallazgo de la insulina en Toronto, y de otra parte, por ejemplo, las críticas de Letamendí, en 1889, las ideas de los clínicos preinsulínicos y los resultados logrados por los rebuscadores de hoy. No dudemos de que, en la futura historia de la Medicina, este capítulo será uno de los más brillantes y sugestivos.

DR. CARRASCO FORMIGUERA (R.): He hecho recientemente una observación que confirma la realidad de las hipoglucemias por agotamiento tem-

poral en la mujer lactante. También está bien probada la hipoglucemia de los adisonianos, que probablemente no es debida a hipoadrenalinemia, sino a déficit de la corteza suprarrenal.

Son muchas, en efecto, las causas de modificaciones del nivel glucémico, con todas sus consecuencias, y en relación con diferentes formas de perturbaciones fisiológicas. Por esto creo muy importante la cuestión doctrinal estudiada por los autores, pero temo que la vulgarización de los conceptos aquí expuestos, pueda quizás dar lugar a que algunos clínicos clasifiquen ligeramente como no diabéticos, casos de diabetes vera de pequeña intensidad. Cosa que ya ha sucedido algunas veces, bajo la influencia de otros intentos de clasificación.

DR. CONILL: Desearía una manifestación del doctor Pi Suñer respecto del grupo en que se podría incluir la labilidad glucémica que se observa a menudo en el curso de la gestación.

DR. PI SUÑER: En efecto, he de contestar al doctor Bellido que la historia de la constitución de los conceptos hoy vigentes sobre el metabolismo de los glúcidos y los mecanismos de su regulación—con los de la manifestación más visible de la misma, la constancia de la glucemia—así como los que se refieren a las múltiples perturbaciones que en estos procesos se pueden observar, es una de las más interesantes de la Medicina. Cosa no extraña, porque es éste uno de los capítulos más hechos de la Fisiología y de la Medicina.

Al doctor Carrasco debo decirle que para ver claras las cuestiones, es necesario antes situarlas. Una clasificación natural significa siempre un perfecto conocimiento del problema. Será de lamentar que un médico práctico no muy enterado diagnostique como no diabético un enfermo que lo sea; pero sería más de lamentar aún que todos los enfermos no diabéticos y que parezcan serlo, fueran diagnosticados y tratados como diabéticos. Lo que nos ha de interesar antes que todo, es conocer lo mejor posible las cosas; el mal uso que la ignorancia pueda hacer de unas conclusiones ciertas, pero mal interpretadas, no ha de preocuparnos más que en el concepto de procurar exponer la verdad con la mayor claridad posible y de hacer obra pedagógica, de tal manera que aquella verdad sea conocida por los más, y mínimas, por lo tanto, las probabilidades de error.

Al doctor Conill he de decirle que la inestabilidad glucémica y glucometabólica en la gestación, traduce seguramente la inestabilidad hormonal propia de aquel estado, sin que esto quiera decir que no sea necesario tener en cuenta factores neuro-vegetativos, que tampoco funcionan con el equilibrio propio del estado normal. Este es un problema digno de estudio y el cual ha preocupado ya a numerosos investigadores.

BIBLIOGRAFIA

- A. ABRAHAM.—Klin. Woch. 8, 1928.
 F. N. ALLAN.—Arch. of inn. Med. 363, 1929.
 ALLAN, BOECK y JUDD.—Journ. of Amer. Med. Ass. 94, 1116, 1930.
 B. ASCHNER.—Arch. für die ges. Phys. 146, 1, 1912.
 J. BAUER.—Anales de la Acad. de Med. de Barcelona, 101, 1930.
 J. BAUER.—Innere Sekretion, ihre Physiologie, Pathologie und Klinik. Berlin, 1927.
 CL. BERNARD.—Leçons de Physiologie experimentale. Paris, 1855.
 CL. BERNARD.—Leçons sur la Physiologie et la Pathologie du système nerveux. Paris, 1858.
 BETRUG et ROSLIN.—Acta Med. Scand. 60, 511, 1924.
 CH. BOUCHARD.—Journ. de Phys. et de Path. gen. 1, 77, 1899.
 R. BOULIN.—Les troubles de la glycoregulation dans l'obésité. Thèse de Paris, 1924.
 BRUGSCH, DRESEL y LEWY.—Zeitsch. für exp. Path. und Ther. 21, 358, 1920.
 M. BÜRGER.—Arch. für exper. Path. und Pharm. 87, 1920.
 BÜRGER y KRAMER.—Klin. Woch. 745, 1928.
 BÜRGER y MARTENS.—Klin. Woch. 1860, 1924.
 P. J. CAMMIDGE.—The Lancet, 2, 1277, 1924.
 CAMUS, GOURNAY y LE GRAND.—Press. Med. 33, 249, 1925.
 W. B. CANNON.—Bodily Changes in pain, hunger, fear and rage. Segunda edición. New York and London, 1929.
 CANNON y DE LA PAZ.—Amer. Journ. of Phys. 28, 64, 1911.
 CANNON, SCHOOL y WRIGHT.—Amer. Journ. of Phys. 23, 280, 1910.
 CALENS y KRESTOWNIKOFF.—Bioch. Zeitsch. 181, 176, 1927.
 CARRASCO CADENAS.—Lecciones sobre diabetes mellitus. Madrid, 1930.
 CLENAHAN y NORRIS.—Amer. Journ. Med. Scien. 1, 152, 1929.
 COLWELL y BRIGHT.—Amer. Journ. of Phys. 92, 543 et 555, 1930.
 COLLAZO y PI SUÑER BAYO (C.).—Bioch. Zeitsch. 238, 355, 1931.
 COLLAZO y PI SUÑER BAYO (C.).—Rev. de Med. de Barcelona, 92, 99, 1931.
 MC. COWAN y QUASTEL.—The Lancet, 221, 731, 1931.
 CROSS et BLACKFORD.—Journ. of Amer. Med. Ass. 94, 1739, 1930.
 CUSHING.—The Pituitary body and its disorders. Filadelfia, 1912.
 DORNER.—Zeitsch. für klin. Med. 89, 287, 1914.
 DRESEL.—Zeitsch. für die ges. exper. Med. 37, 373, 1923.
 FISCHLER.—Münch. med. Woch. 70, 1407, 1923 et 72, 471, 1925.
 R. GAYET.—Le fonctionnement endocrinien du pancreas et sa regulation sans le concours du système nerveux. Paris, 1928.
 GIBSON y LARIMER.—Journ. of Amer. Med. Ass. 83, 468, 1924.
 GILBERT y CARNOT.—Les fonctions hépatiques. Paris, 1902.
 GOUGEROT y PEYRE.—C. R. de la Soc. de Biol. 93, 1292, 1925.
 GRAY.—Arch. of intern. Med. 259, 1923.
 J. P. GRIFFITH.—Journ. of Amer. Med. Ass. 93, 1526, 1929.
 HAMMANN y HIRSCHMANN.—Citado por Labbé. Loc. cit. Paris, 1932.
 S. HARRIS.—Journ. of Amer. Med. Ass. 83, 1342, 1924.
 HOUSSAY y BIASOTTI.—C. R. de la Soc. de Biol. 104, 407, 1930.

HOWLAND, CAMPBELL, MALTRY y ROBINSON.—Journ. of Amer. Med. Ass. 93, 674, 1929.

JIMENEZ DIAZ y MANSERA.—Anales de la Clin. del Prof. Jiménez Díaz, 11, 69, 1928.

JIMENEZ DIAZ y MARTIN CARRASCO.—Anales de la Clin. del Prof. Jiménez Díaz. 3, 569, 1930.

H. JOSEPHS.—Amer. Journ. Child. Dis. 31, 657, 1926 et 38, 683, 1929.

KARPLUS y KREIDL.—Arch. für die ges. Phys. 135, 401, 1910.

R. KOOY.—Brain, 42, 214, 1919.

H. KUNO.—Mitteil. an der med. Fak. der Kais. Univ. Tokyo, 22, 175, 1914.

M. LABBÉ.—Leçons cliniques sur le diabète. Paris, 1932.

LABBÉ y BOULIN.—Press. Med. 33, 1137, 1925.

LABBÉ y BOULIN.—Soc. Méd. des Hôpitaux de Paris, 1932.

LABBÉ y ESCALIER.—La Medecine. Julio, 1932.

LABBÉ y GAVRILA.—Arch. des Malad. de l'app. digest. et de la nutr. 16, 9, 1926.

LABBÉ y MOUZAFFER-CHEVKI.—Paris-Medical, mayo, 1926.

LABBÉ y NEPVEUX.—Ann. de Med. 25, 1929.

E. LESCHKE.—Deuts. Med. Woch. 46, 959, 1920.

V. E. LEVINE.—Proc. Soc. Exp. Biol. and Med. 24, 627, 1927.

LEVINE, GORDON et DERICK.—Journ. of Amer. Med. Ass. 83, 1123, 1924.

LOEWL.—Klin. Woch. 46, 1927 et 14, 1928.

MC. INTOSH.—Amer. Journ. of Dis. of Child. 34, 595, 1927.

MANN et MAGATH.—Ergebn. der Phys. 23, 212, 1924.

G. MARAÑÓN.—Las Glándulas de Secreción interna y las Enfermedades de la nutrición, tercera edición. Madrid, 1920.

G. MARAÑÓN.—Pradiabetische Zustände. Budapest. Leipzig, 1927.

G. MARAÑÓN.—Press. Med. 38, 1765, 1930.

J. MELLAMBY.—Journ. of Phys. 53, 1, 1919.

V. MERING.—Verhandl. des V. Congress für inn. Med. 1886.

K. MOTZFELD.—Acta Med. Scan. 57, 10, 1923.

H. MÜLLER.—Bioch. Zeitsch. 186, 451, 1927.

NADLER y WOLFER.—Arch. Int. Med. 44, 625, 1929.

NIELSEN.—The Journ. of nerv. and ment. Dis. 456, 1926.

NOEL PATON.—Journ of Phys. 22, 121, 1897.

J. NOGUERA.—Conferència en la Fac. de Med. Rev. de Barcelona, 14, 130, 1930.

R. NOVOA.—Diabetes spuria y diabetes genuina. Madrid, 1930.

M. ODIN.—Acta Med. Scan. Sup. 18, Studien über Saurproduktion bei Diabetes Mellitus. Stokholm, 1927.

OPPEL.—Zeitsch. für die ges. exp. Med. 60, 86, 1928.

OPPENHEIMER.—Klin. Woch. 2202, 1930.

PARNAS y WAGNER.—Bioch. Zeitsch. 127, 55, 1922.

A. S. PETERSON.—Acta Med. Scand. 69, 232, 1928.

A. PI SUÑER.—Anales de la Acad. de Med. de Barcelona. 178, 1930.

A. PI SUÑER.—Journées Med. de Bruxelles, junio, 1930.

PI SUÑER y TURRÓ.—XVI Congrès Int. de Med. Budapest, 1909.

E. F. PFLÜGER. — Das Glykogen und seine Beziehungen zur Zuckerkrankheit, Bern, 1905.

PONS BALMES.—Comm. a la Acad. de Med. de Barcelona, 6 febrero, 1933.

PORGES.—Zeitsch. für klin. Med. 69, 341, 1909.

- J. PUCHE.—Trab. del Inst. de Fisiol. de Barcelona, 2, 92, 1926 et 3, 56, 1929.
 PURJESZ.—Wien. klin. Woch. 1420, 1913.
 RAPHAEL et PARSONS.—Arch. of Neur. and Psych. 5, 689, 1921.
 RATHERY, DEROT y STERNE.—Bull. et Mem. de la Soc. Med. des Hop. de Paris, 1578, 1931.
 E. RICHTER.—Forschr. der Med. 331, 1898.
 L. G. ROWNTRÉE.—Journ. of Amer. Med. Ass. 84, 1925.
 M. RUBNER.—Zeitsch. für Biol. 17, 1881 et 22, 1886.
 SAKAGUCHI y KATAYAMA.—Mitt. der Med. Fak. des Kais. Univ. Tokyo, 23, 1919.
 I. SCHRÖDER.—Acta Med. Scand. sup. 26, 157, 1928
 SECKEL y KALLNER.—Klin. Woch. 2044, 1927.
 J. SENATOR.—Zeitsch. für klin. Med. 67, 253, 1909.
 SHIROKAUER.—Berl. klin. Woch. 1505, 1911.
 J. SIGWALD.—L'Hypoglycémie Paris, 1932.
 T. STENSTRÖM.—Deuts. Arch. für klin. Med. 152, 173, 1926, et 153, 181, 1926.
 T. STENSTRÖM.—Acta Med. Scand. Sup. 26, 170, 1928.
 STEWART y ROGOFF.—Amer. Journ of Amer. Med. Ass. 83, 348, 1924.
 TALBOT, SHAW ET MORIARTY.—Journ of Amer. Med. Ass. 83, 348, 1924.
 VOOYATT.—Journ. of metab. Research. 2, 793, 1922.
 WAGNER.—Arch. für Kinderheilk. 3, 226, 1926.
 E. M. P. WIDMARK.—Acta. med. Scand. sup. 26, 164, 1928.
 WIDMARK y CARLENS.—Bioch. Zeitsch. 158, 3, 1925 et 156, 454, 1925.
 WILDER.—Deutsch. Zeitsch. für Nervenheilk. 112, 1930.
 WILDER, ALLAN, POWER ET ROBERSTON.—Journ of Amer. Med. Ass. 89, 348, 1917.