

ANALES DE LA FACULTAD DE MEDICINA

TOMO XXXV — Nº 2

LIMA, SEGUNDO TRIMESTRE DE 1952

DIABETES EXPERIMENTAL Y ESTROGENOS (**)

DARÍO ACEVEDO Y ALFIERI MIGONE

TRABAJO DEL LABORATORIO DE FISILOGIA DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LIMA

La diabetes es consecuencia de una alteración del mecanismo endocrino, regulador del metabolismo hidrocarbonado.

En dicha regulación interviene el hígado, el páncreas endocrino, el lóbulo anterior de la hipófisis, la corteza suprarrenal y la tiroides.

FUNCIÓN DEL HÍGADO

1) El hígado es el único órgano capaz de sintetizar glucógeno, como reserva general del organismo, a partir de las hexosas absorbidas (*glucogénesis*).

2) Durante el ayuno y también en la diabetes pancreática, el hígado forma glucógeno por transformación de ciertos aminoácidos (*gluconeogénesis*).

3) Sólo el hígado, descomponiendo el glucógeno de reserva, elabora glucosa (*glucogenolisis*) la cual pasa a la sangre y de allí a los diferentes tejidos.

4) Por esta doble función de producir glucógeno y de desentregarlo en glucosa, el hígado desempeña un papel esencial en la regulación de la glicemia (*homeostasis hepática*).

Esta función primordial del hígado en el metabolismo de los hidratos de carbono, queda demostrada por el hecho de que la extirpación

(**) Este trabajo, en cuya parte experimental colaboró el Dr. Alfieri Migone, fué presentado a la Academia Nacional de Medicina, en la sesión celebrada el 28 de agosto de 1952, al ser incorporado como miembro titular de la misma, el Dr. Darío Acevedo.

total del órgano produce una hipoglicemia inmediata y permanente, al suprimirse la única fuente productora de glucosa en el organismo. Después de la hepatectomía todos los agentes hiperglicemiantes pierden su efecto y sólo por inyección endovenosa permanente de glucosa se puede mantener la normoglicemia.

FUNCIÓN DEL PÁNCREAS ENDOCRINO

1) Las células beta del páncreas endocrino elaboran *insulina*, hormona hipoglicemiante y cuya acción es tan importante como la del hígado en la regulación de la glicemia.

2) El mecanismo del efecto hipoglicemiante de la insulina no se conoce en forma exacta, pero puede explicarse admitiendo que dicha hormona :

a) Inhibe la función glucolítica del hígado; es decir la producción de glucosa a partir del desdoblamiento del glucógeno de reserva.

b) Impide la gluconeogénesis, intensificada en el diabético, o sea la elaboración de glucógeno a partir de la desintegración de proteínas.

c) Aumenta la cantidad de glucógeno al nivel de los músculos.

d) Favorece la transformación de hidratos de carbono en grasas.

e) Inhibe la oxidación de las grasas, ejerciendo acción anabólica.

f) No eleva de manera apreciable el glucógeno del hígado (excepto en el diabético) pues deriva la glucosa al sistema muscular.

g) No es necesaria para la utilización de los hidratos de carbono al nivel de los tejidos, contrariamente al concepto clásico.

FUNCIÓN DEL LÓBULO ANTERIOR DE LA HIPÓFISIS

1) El lóbulo anterior de la hipófisis produce tres hormonas o factores con efecto sobre el metabolismo de los hidratos de carbono :

a) *Hormona glicotropa* o factor de Young que neutraliza la acción hipoglicemiante de la insulina, actuando en sentido antagónico de esta hormona.

La existencia del factor contrainsular explica diversos hechos experimentales y clínicos : la inyección de extracto de lóbulo anterior de la hipófisis o la hiperfunción de dicha glándula (acromegalia, enfermedad de Cushing) producen gran resistencia a la insulina, mientras que la hipofisectomía o la hipofunción de la antehipófisis (panhipopituitarismo) determinan hipersensibilidad a dicha hormona.

b) *Hormona corticotropa* que actúa sobre la corteza suprarrenal y produce secreción del principio gluconeogénico, que transforma proteínas en glucosa, manteniendo la glicemia normal durante el ayuno.

c) *Hormona de crecimiento* que retiene nitrógeno y ahorra proteínas, actuando en sentido antagónico del factor corticotropo.

Por estas diferentes hormonas, el lóbulo anterior de la hipófisis y, por lo tanto, su extracto, posee acción diabetógena, la cual queda demostrada por el hecho de que su inyección determina una diabetes experimental, que puede ser de dos clases :

1) *Diabetes hipofisaria* que sobreviene al practicar una o varias inyecciones del referido extracto, es de carácter temporal y se acompaña de alteraciones reversibles de las células beta del páncreas insular.

2) *Diabetes metahipofisaria* (diabetes de Young) o sea una diabetes permanente provocada por inyecciones repetidas de extracto antehipofisario, las cuales ocasionan lesiones irreversibles de las células beta. La diabetes de Young posee todos los caracteres de la diabetes pancreática, distinguiéndose por su gran resistencia a la insulina.

La acción diabetógena del extracto de lóbulo anterior de la hipófisis, presenta ciertas propiedades :

a) es termolábil, desapareciendo rápidamente a la temperatura ambiente, por lo que el extracto debe conservarse a una temperatura próxima a 0°C.

b) varía según las especies, siendo máxima en el perro, menor en la rata y nula en el sapo, excepto si el páncreas se reduce quirúrgicamente.

c) Sólo se presenta si el animal es alimentado con hidratos de carbono, siendo de efecto nulo en el ayuno.

d) Es ineficaz en el animal hepatectomizado.

e) Se manifiesta en el animal sin páncreas y también en el adrenalectomizado.

f) Se intensifica si el páncreas se reduce quirúrgicamente.

La función del lóbulo anterior de la hipófisis en el metabolismo de los hidratos de carbono y, de modo especial, su acción diabetógena, fué descubierta por B. Houssay y sus colaboradores, mediante diversos experimentos, entre los que destaca, de modo sobresaliente, la atenuación de la diabetes por hipofisectomía.

Los animales sin páncreas y sin hipófisis (animales de Houssay) presentan características definidas :

a) Reducción de la hiperglicemia.

b) Ausencia de glucosa y de cuerpos cetónicos en la orina.

c) Menor pérdida de peso y mayor supervivencia que los animales simplemente pancreatectomizados.

d) El test de tolerancia a la glucosa traduce atenuación del cuadro diabético.

e) Disminución de la excreción de nitrógeno por la orina, debido a la menor desintegración proteica.

f) Crisis de hipoglicemia durante el ayuno.

FUNCIÓN DE LA CORTEZA SUPRARRENAL

1) La corteza suprarrenal elabora el *principio gluconeogénico* que intensifica el catabolismo proteico, transformando proteínas en glucosa (gluconeogénesis) lo cual asegura la normoglicemia durante el ayuno.

2) La gluconeogénesis es regulada por el lóbulo anterior de la hipófisis (hormona corticotropa) y por la corteza suprarrenal (factor gluconeogénico). Por esta razón, en la insuficiencia de la antehipófisis (panhipopituitarismo, caquexia de Simmonds) y en la insuficiencia de la corteza suprarrenal (enfermedad de Addison) hay crisis de hipoglicemia durante el ayuno, las que también se presentan en los animales hipofisectomizados y en los animales de Houssay.

3) La adrenalectomía mejora los síntomas de la diabetes por pancreatectomía, reduciendo la hiperglicemia y la intensidad del metabolismo degradativo de grasas y proteínas.

4) La inyección de extracto de corteza suprarrenal posee acción diabetógena intensificando la diabetes experimental, atenuada por hipofisectomía o por adrenalectomía.

5) Hasta el presente sólo se ha obtenido una diabetes de carácter temporal por inyección de extracto de corteza suprarrenal.

FUNCIÓN DE LA TIROIDES

1) La *hormona tiroidea acelera la velocidad de absorción* de la glucosa y especialmente de la galactosa.

2) En la insuficiencia tiroidea dicha absorción es lenta, mientras que se acelera en la hiperfunción glandular.

3) En el hipertiroidismo, el test de tolerancia a la glucosa se traduce por mayor hiperglicemia, pero si la hexosa se inyecta por vía endovenosa, la curva glicémica es normal.

4) El extracto tiroideo posee acción diabetógena que sólo se manifiesta en el animal con páncreas reducido quirúrgicamente.

5) Por administración de extracto tiroideo, en la condición anterior, se puede producir una diabetes temporal (tiroidea) o permanente (metatiroidea) siendo indispensable para obtener este último efecto, administración prolongada del extracto, apareciendo lesiones irreversibles del páncreas insular.

FUNCIÓN DEL SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMICO

1) Aunque la regulación de la glicemia está encomendada a un mecanismo endocrino fundamental, el sistema nervioso autónomo ejerce acción coadyuvante.

2) El sistema simpático-adrenal es hiperglicemiante y contrainsular, pues estimula la función glucolítica del hígado, intensificando la transformación del glucógeno en glucosa.

3) El sistema parasimpático es hipoglicemiante y antiadrenal, pues frena la producción de glucosa por el hígado y estimula la secreción de insulina.

4) Existen, además, centros de integración del sistema nervioso autónomo en el bulbo raquídeo y en el hipotálamo, que actúan en el control de la glicemia.

FISIOPATOLOGÍA DE LA DIABETES PANCREÁTICA

1) Es muy probable que la diabetes pancreática no resulte de una incapacidad de los tejidos para oxidar glucosa sino de una alteración del mecanismo homeostático del hígado, regulador de la glicemia y controlada por la insulina.

2) Se supone que la insulina tiene por acción principal frenar la actividad glucolítica del hígado o sea la producción de glucosa a partir de la desintegración del glucógeno de reserva.

3) La cantidad de insulina administrada normalmente por el páncreas es tal que el nivel de glicemia de 70 a 120 mgr. por ciento bloquea la función glucolítica del hígado, asegurándose la normoglicemia, mediante el papel homeostático del hígado y la acción de la hormona pancreática.

4) Cuando existe déficit de insulina, el umbral glicémico para inhibir la función glucolítica es muy alto, de modo que el hígado intensifica la producción de glucosa, que pasa a la sangre y, de allí, a la hiperglicemia y la glucosuria.

5) Se puede afirmar que el diabético utiliza la glucosa con la misma intensidad que el organismo normal, lo cual está apoyado en hechos experimentales demostrativos:

a) La hepatectomía y la hipofisectomía atenúan el síndrome diabético y hacen desaparecer la hiperglicemia, no pudiendo pensarse que la extirpación de dichos órganos vitales, restablezca la capacidad de los tejidos para oxidar glucosa.

b) Administrando glucosa, con carbono radioactivo a ratas normales y a ratas con diabetes alloxánica y midiendo la radioactividad por la orina y por el CO² expirado, se constata que las ratas diabéticas oxidan la misma cantidad de glucosa que los testigos normales.

c) En perros pancreatectomizados, sometidos a una inyección constante de insulina para mantener la normoglicemia, el test de tolerancia a la glucosa es de tipo normal, a pesar de que en dichos animales no hay secreción de insulina, por carecer de páncreas.

d) Por el contrario, en perros hepatectomizados y recibiendo una inyección continua de glucosa, para mantener la glicemia en su nivel normal, el test de tolerancia a la glucosa es de tipo diabético, no obstante de que dichos animales pueden movilizar cantidades adicionales de insulina, por tener su páncreas intacto.

e) Por lo tanto, la respuesta normal o de tipo diabético del test de tolerancia a la glucosa, no depende solamente, como se creía, de la mayor o menor secreción de insulina, sino de una buena homeostasis hepática o de una alteración de su mecanismo.

f) Es posible admitir que la diabetes pancreática es debida esencialmente a un déficit de insulina y a una alteración del mecanismo homeostático del hígado, órgano que intensifica su función glucolítica, lo cual determina sobreproducción de glucosa, que pasa a la sangre, apareciendo hiperglicemia y, como consecuencia, glucosuria.

g) No está aclarado suficientemente el mecanismo del déficit insulínico.

A) Se admite, generalmente, que es primario, debido a una menor secreción de insulina por las células beta del páncreas endocrino.

Esta hipótesis se apoya en diversos hechos :

1) existencia de alteración de las referidas células beta en algunos enfermos diabéticos.

2) aparición de la diabetes por pancreatectomía.

3) lesión de las células beta del páncreas insular en todas las formas de diabetes experimental (hipofisaria, alloxánica, tiroidea).

Sin embargo, dicha concepción no está suficientemente probada.

a) lesiones de las células beta se constatan en un porcentaje reducido de pacientes diabéticos, y no son, por lo tanto, constantes.

b) en los páncreas de algunos enfermos diabéticos se ha encontrado concentración normal de insulina o más alta que en los páncreas normales.

B) Se puede suponer, de otro lado, que el páncreas diabético produce cantidades normales de insulina, pero en el organismo estaría intensificada su destrucción, al nivel de los tejidos, por acción de una

insulinasa. Esta hipótesis tiene como base el hecho de que el organismo animal destruye intensamente la insulina, pues inyectando una dosis máxima de éste, sólo 0.1 por ciento se elimina por la orina.

C) El déficit insulínico también podría originarse mediante una sobreproducción del factor contra-insular, elaborado por la antehipófisis. Este mecanismo es posible y, de allí, la frecuencia de diabetes en la acromegalia y en la enfermedad de Cushing, pero estas diabetes son insulino-resistentes. La ausencia de dicho carácter en la diabetes pancreática, indica que, en ésta, no interviene probablemente, tal mecanismo.

DIABETES EXPERIMENTALES

Existen cinco clases de diabetes experimental :

- a) Diabetes por pancreatectomía total
- b) Diabetes por pancreatectomía subtotal
- c) Diabetes hipofisaria
- d) Diabetes alloxánica
- e) Diabetes tiroidea

DIABETES POR PANCREATECTOMÍA TOTAL

La extirpación total del páncreas determina un síndrome de diabetes experimental, con evolución y pronóstico variables según las especies animales.

a) En el perro y en el gato, la diabetes es intensa, grave y de evolución hacia la muerte, en corto período de tiempo. Se acompaña de desnutrición y de acidosis, siendo indispensable la insulina para conservar la vida.

b) En otros animales, generalmente herbívoros, cabra, conejo, rata, mono, etc. la diabetes es crónica y de larga evolución, no siendo necesario la administración de insulina.

c) En el pato casi no aparecen síntomas diabéticos, excepto hiperglicemia temporal.

d) En el hombre, la extirpación total del páncreas, por razones terapéuticas, determina un cuadro diabético que no tiene la gravedad del de los carnívoros y cuya evolución es crónica, comparable a la de la diabetes humana. Además se distingue por su gran sensibilidad a la insulina, lo que algunos explican suponiendo que las células alfa del páncreas elaboran un factor contrainsular, cuya existencia no ha sido probada.

La diferente respuesta de las especies animales a la extirpación total del páncreas, puede explicarse admitiendo que si bien el estado diabético es determinado primariamente por un déficit del páncreas endocrino, es agravado, seguramente, por una sobreactividad del lóbulo anterior de la hipófisis. Es posible que la pancreatometomía intensifique la acción diabetógena de la antehipófisis más intensamente en el perro y en el gato que en las otras especies animales.

DIABETES POR PANCREATECTOMÍA SUBTOTAL

1) Esta diabetes es determinada por la ablación parcial del páncreas.

2) La más importante es la que se provoca en la rata por extirpación del 95% del órgano.

3) En dichas condiciones, el animal se mantiene con glicemia normal durante tres meses, apareciendo, después, una diabetes progresiva, cuya evolución es muy similar a la de la diabetes humana.

4) En el perro y en el gato es suficiente dejar 1/5 o 1/8 del páncreas para que no aparezca la diabetes experimental.

5) El páncreas reducido quirúrgicamente es mucho menos resistente que el normal y más vulnerable a los agentes diabetógenos, como el extracto del lóbulo anterior de la hipófisis y el extracto tiroideo o bien se altera espontáneamente, como en la rata.

6) El descubrimiento de la diabetes por pancreatometomía subtotal en la rata, hace pensar que en el hombre podría existir un estado pre-diabético, de larga evolución, antes de que aparezcan los síntomas de la enfermedad.

DIABETES ALLOXÁNICA

1) El alloxano es un agente diabetógeno, cuya inyección es capaz de provocar un síndrome diabético, acompañado de lesiones temporales o definitivas de las células beta del páncreas endocrino.

2) Si la dosis de alloxano es pequeña aparecen alteraciones reversibles de dichas células y una diabetes temporal (diabetes alloxánica).

3) Por inyecciones repetidas de alloxano o por una sola dosis masiva, se producen lesiones irreversibles de las células beta y diabetes permanente (diabetes metaalloxánica).

4) La acción diabetógena del alloxano no se intensifica si el páncreas se reduce quirúrgicamente.

5) El descubrimiento de la acción diabetógena del alloxano y de otras sustancias próximas a éste (ácido dialúrico, ácido barbitúrico, etc.) hace pensar que, que en ciertas formas de diabetes humana, podría haber tal vez alteración de las células beta del páncreas, por dichas sustancias, que poseen en su molécula el núcleo pirimidina y están relacionadas con el ácido úrico y la riboflavina.

Después de esta somera exposición sobre la regulación del metabolismo de los hidratos de carbono, la fisiopatología de la diabetes pancreática y las diabetes experimentales, nos ocuparemos de la acción antidiabetógena de los estrógenos, objeto principal de este trabajo, en cuya parte experimental, ha colaborado Alfieri Migone.

1) Barnes, Regan y Nelson en 1933, fueron los primeros en señalar que las inyecciones de estrógenos naturales atenúan la diabetes de los perros pancreatectomizados.

2) Nelson y Overholser en 1934 y, después, en 1936, comprobaron también que en monos pancreatectomizados, las inyecciones de estrógenos naturales, disminuyen la intensidad de los síntomas diabéticos y prolongan la supervivencia de los animales.

3) Collip, Selye y Neufeld en 1937, no pudieron probar el efecto antidiabetógeno de los estrógenos en monos pancreatectomizados.

4) Dollin, Joseph y Gaunt en 1941, constataron acción diabetógena de los estrógenos en el hurón pancreatectomizado.

5) Ingle en 1941, experimentando en ratas con pancreatectomía subtotal y alimentación forzada, señalaron que los estrógenos tenían acción diabetógena, intensificando la hiperglicemia y la glucosuria.

6) Houssay y Mazzoco en 1946, encontraron también efecto diabetógeno de los estrógenos en ratas con diabetes alloxánica.

7) Frente a estos resultados diferentes, nuestras propias experiencias, en colaboración con Migone, practicadas en 1944-1948 y cuyas conclusiones fundamentales fueron publicadas en la Revista de Ciencias de Lima, año 1948, volumen N° 50, demostraron de manera concluyente el papel antidiabetógeno de los estrógenos en gatos pancreatectomizados.

8) En 1947, Juan Bendezú, en nuestro laboratorio, comprobó que los estrógenos reducen la glicemia y la intensidad de la respuesta hiperglicémica, cuando se practica el test de tolerancia a la glucosa, en sujetos normales.

9) En 1950, Lizardo Ortega, en nuestro laboratorio, demostró que los estrógenos reducen el metabolismo basal y la acción dinámica específica de las proteínas.

10) R. Rodríguez en 1950, estableció que en las ratas con pancreatomecтомía subtotal, las inyecciones de estrógenos poseen un efecto bifásico, intensificando primero la hiperglicemia, para después atenuar la diabetes experimental, comprobando que esta acción es debida a que los estrógenos provocan hiperplasia de los islotes de Langerhans y neofórmación de células beta a expensas de la transformación de células centro-acinosas.

En el presente trabajo, exponemos en forma más detallada, el resultado de nuestras investigaciones sobre la acción de los estrógenos en la diabetes experimental y señalamos el probable mecanismo de su efecto antidiabético.

1) En todos nuestros experimentos, fueron utilizados gatos, a los que, previa anestesia con nembutal, se les extirpó totalmente el páncreas, para inducir la diabetes aguda, característica de dichos animales.

2) A todos los gatos, sometidos a experimentación, se les controló diariamente el peso, la glucosa sanguínea, la glucosuria por mil, el volumen de orina y la glucosa eliminada por 24 horas.

3) Después de 48 horas de la extirpación total del páncreas y una vez que los exámenes del laboratorio, revelaban hiperglicemia y glucosuria, se comenzó a inyectar diariamente a dichos animales, por vía intramuscular, 5 mgr. de dietilestilbestrol (Sintestrol Sanitas) durante 4 a 5 días, o más, hasta que la hiperglicemia decrecía en forma marcada, reduciéndose la glucosuria.

4) En todos los gatos pancreatomectomizados, sometidos al tratamiento con estrógeno sintético, se produjo desaparición del cuadro diabético, presentándose, además, hipoglicemia, que determinaba la muerte si al animal no se le administraba glucosa.

5) La hipoglicemia ha sido el accidente más constante y más grave que se ha provocado en los animales pancreatomectomizados, sometidos a la acción del dietilestilbestrol.

6) El efecto antidiabetógeno del dietilestilbestrol sólo se manifiesta empleando altas concentraciones : 5 mgrs. diarios, para gatos con un peso medio de 2,500 grs. o sea 2 mgrs. por kg. de peso, en promedio.

7) Inyectando cantidades insuficientes de estrógeno sintético, no se modifica el estado diabético, el que sigue su marcha aguda y mortal.

8) Se ha comprobado algunas veces, respuesta hiperglicémica con dosis pequeñas de dietilestilbestrol.

9) Las inyecciones de dietilestilbestrol mejoran el estado general, reducen la desnutrición y la pérdida de peso, prolongando la supervivencia de los animales, algunos de los cuales se mantuvieron en excelentes condiciones por más de 30 días.

10) Las inyecciones de estrógeno sintético impiden la atrofia aguda amarilla del hígado de los gatos pancreatectomizados.

11) El efecto antidiabético del dietilestilbestrol es prolongado, pues son suficientes en general, algunas inyecciones para mejorar el estado diabético, durante un tiempo apreciable.

12) Los estrógenos sintéticos (dietilestilbestrol) poseen una acción diabética mucho más potente que los estrógenos naturales (estradiol).

13) No se ha encontrado diferencia fundamental, según el sexo, en relación con la acción antidiabética del dietilestilbestrol, pues la dosis útil ha sido prácticamente la misma en animales de uno y otro sexo.

14) Debe señalarse que la actividad antidiabética del dietilestilbestrol es tanto más intensa cuanto mayor es la edad del animal, es decir que el gato joven es más resistente, tal vez por que el lóbulo anterior de su hipófisis posee más actividad funcional.

15) Se ha constatado en diversos casos, que después de inyectar el dietilestilbestrol, la hiperglicemia que había decrecido, vuelve a elevarse, cuando se interrumpe la administración del estrógeno, pero una o 2 inyecciones practicadas días después, determinan un efecto hipoglucemiante mucho más intenso, como si hubiera una sensibilización provocada por las inyecciones anteriores.

16) Los animales pancreatectomizados y estrogenizados presentan ciertas características que recuerdan a las de los animales de Houssay :

a) Desaparición de la hiperglicemia

b) Ausencia de glucosa y de cuerpos cetónicos en la orina.

c) Menor desnutrición y mayor supervivencia que los testigos pancreatectomizados

d) Mayor apetito y mejoría del estado general

e) Crisis de hipoglicemia, acentuadas con el ayuno o la hipocalimentación.

El mecanismo de la acción antidiabética de los estrógenos no se conoce en forma exacta. Para explicarlo es necesario recordar que dichas hormonas, en dosis altas y prolongadas, son capaces de provocar modificaciones morfológicas y funcionales de diversas glándulas endocrinas y de otros órganos. Los estrógenos producen los siguientes efectos :

1) Aumento del tamaño de la hipófisis, desaparición de las células basófilas, desgranulación de las células eosinófilas, aumento notable del número de células cromóforas, hasta llegar a producir un adenoma cromóforo de dicha glándula. Estas modificaciones histológicas traducen hipofunción del lóbulo anterior de la hipófisis.

2) Inhiben la secreción de la mayor parte de las hormonas antehipofisarias: gonadotropas (principalmente de FSH) somatotropa, corticotropa y tirotrona.

3) Disminuyen el peso de la glándula tiroidea, alteran la pared de las vesículas tiroideas y vuelven el epitelio secretor de tipo escamoso, lo cual es signo de hipofunción glandular. Es probable que estas modificaciones se produzcan a través de la antehipófisis, al inhibir los estrógenos, la secreción de hormona tirotrona.

4) Los estrógenos provocan hiperplasia de los islotes de Langerhans y neoformación de células beta a expensas de la transformación de células centroacinosas. Este efecto es más marcado cuando el estrógeno se inyecta directamente en el tejido pancreático.

5) Aumentan el tamaño de las suprarrenales, con hiperplasia de las zonas fascicular y reticular, aumento de tejido fibroso e hiperemia marcada.

6) Los estrógenos, inhibiendo la secreción de hormonas gonadotropas antehipofisarias, provocan destrucción del epitelio seminal, azoospermia, disminución de tamaño y atrofia de las células de Leiding.

7) Por igual mecanismo, deprimen la actividad secretora de la próstata, aumentando el tejido fibroso y transformando el epitelio en tipo escamoso o cuboideo.

8) Frenando la actividad gonadotropa del lóbulo anterior de la hipófisis, los estrógenos ocasionan destrucción de los folículos de Graaf, esterilidad y atrofia del cuerpo amarillo.

9) Finalmente, los estrógenos aumentan el glucógeno hepático, pero no modifican el glucógeno muscular.

Teniendo en consideración estos diferentes efectos, es posible explicar, la acción antidiabética de los estrógenos.

1) Los estrógenos pueden actuar deprimiendo la actividad endocrina del lóbulo anterior de la hipófisis, y, por lo tanto, su acción diabética. De este modo provocarían un bloqueo funcional de dicha glándula y un efecto equivalente al de la hipofisectomía.

Esta hipótesis se apoya en el hecho de que los estrógenos reducen o inhiben la secreción de la mayor parte de las hormonas elaboradas por el lóbulo anterior de la hipófisis y, además, determinan modifica-

ciones histológicas que corresponden a una hipofunción glandular. Si esta concepción es exacta, mediante las inyecciones de estrógenos se reproduciría farmacológicamente el experimento de Houssay y, por eso, es explicable que los animales pancreatectomizados e hipofisectomizados presenten características semejantes a la de los gatos pancreatectomizados y estrogenizados, conforme hemos demostrado.

2) Es posible también que los estrógenos ejerzan acción sobre el hígado, bloqueando la función glucolítica de dicho órgano, a semejanza de la insulina, es decir frenando la producción de glucosa a partir de la desintegración del glucógeno hepático. Esta hipótesis se apoyaría en el hecho de que los estrógenos aumentan el glucógeno del hígado y además evitan la atrofia aguda amarilla del órgano en los gatos pancreatectomizados.

PARTE EXPERIMENTAL

Sólo se describen 10 experimentos seleccionados del total de 40 que se han hecho sobre la acción de los estrógenos en la diabetes experimental y todos con resultados concordantes.

GATO Nº 1 — HEMBRA — COLOR BLANCO — PESO: 2800 grs.

| Fecha | glucosa-sang. gr. por mil | glucosa-orin gr. por mil | vol-orin cm ³ | G-E gr-24h |
|----------------|------------------------------|--|-----------------------------|---------------|
| 15—abril—44 | 0.85 | Pancreatectomía total | | |
| 17—abril—44 | 3.17 | 20 | 15 | 0.3 |
| 10:00 am. | | Inyec.: 5 mg. dietilestilbestrol | | |
| 3:00 pm..... | 1.21 | | | |
| 9:00 pm..... | 1.76 | | | |
| 19—abril—44 | 1.78 | 28.57 | 35 | 0.9 |
| | | Peso corporal | 2550 | |
| 20—abril—44 | 1.43 | 4.54 | 15 | 0.06 |
| 21—abril—44 | 2.73 | | | |
| 10:00 am. | | Inyec.: 5 mg. dietilestilbestrol | | |
| 6:00 pm..... | 1.32 | | | |
| 22—abril—44 | 1.81 | 25 | 30 | 0.75 |
| 23—abril—44 | 2.20 | | | |
| 24—abril—44 | 2.50 | 11.11 | 25 | 0.27 |
| 10:00 am. | | Inyec.: 5 mg. dietilestilbestrol | | |
| 25—abril—44 | 1.81 | 16.65 | 16 | 0.26 |
| | | Peso corporal | 2100 grs. | |
| 26—abril—44 | 1.66 | 9.52 | 26 | 0.24 |
| 27—abril—44 | 1.53 | 4.76 | 8 | 0.03 |
| 5:00 pm. | | Inyec.: 5 mg. dietilestilbestrol | | |
| 28—abril—44 | 1.17 | 0 | 15 | 0 |
| 29—abril—44 | 2.00 | 2 | 8 | 0.01 |
| 1º—mayo—44 | 0.86 | 0 | 18 | 0 |
| 2—mayo—44 | 0.77 | 0 | 15 | 0 |
| 3—mayo—44 | 0.40 | | | |
| 4—mayo—44 | 0.40 | | | |
| 10:00 am. | | Murió en hipoglicemia — Hígado con aspecto morfológico normal. Supervivencia : 19 días. | | |

GATO Nº 2 — HEMBRA — AMARILLO — PESO: 2000 grs.

| Fecha | glucosa-sang. gr. por mil | glucosa-orin gr. por mil | vol-orin cm3 | G-E gr-24h |
|----------------|------------------------------|---|-----------------|---------------|
| 12—junio—44 | 0.60 | | | |
| | | Pancreatectomía total | | |
| 14—junio—44 | 1.77 | 77 | 50 | 3.75 |
| 15—junio—44 | 2.00 | 80 | 35 | 2.80 |
| 16—junio—44 | 2.85 | 132 | 85 | 5.85 |
| 9:00 am. | | Inyec.: 5 mg. dietilestilbestrol | | |
| 6:00 pm..... | 2.20 | 93 | 63 | 11.22 |
| 17—junio—44 | 2.53 | 104 | 50 | 5.20 |
| | | Peso corporal 1800 grs. | | |
| 18—junio—44 | 2.75 | 90 | 73 | 6.57 |
| 9:00 am. | | Inyec.: 5 mg. dietilestilbestrol | | |
| 19—junio—44 | 2.00 | 74 | 35 | 2.59 |
| 20—junio—44 | 2.30 | 86 | 70 | 6.02 |
| 9:00 am. | | Inyec.: 5 mg. dietilestilbestrol | | |
| 4:00 pm..... | 1.85 | 80 | 20 | 1.60 |
| 21—junio—44 | 1.70 | 71 | 30 | 2.13 |
| 22—junio—44 | 1.53 | 42.65 | 40 | 1.70 |
| | | Peso corporal 1600 grs. | | |
| 23—junio—44 | 1.64 | | | |
| 24—junio—44 | 1.85 | 35 | 70 | 2.45 |
| 9:00 am. | | Inyec.: 5 mg. dietilestilbestrol | | |
| 4:00 pm..... | 1.43 | | | |
| 25—junio—44 | 1.50 | 28.88 | 30 | 1.04 |
| 26—junio—44 | 1.65 | 36.66 | 60 | 2.16 |
| 27—junio—44 | 1.75 | 32.20 | 70 | 2.24 |
| 9:00 am. | | Inyec.: 5 mg. dietilestilbestrol | | |
| 4:00 pm..... | 1.21 | 18 | 10 | 0.18 |
| 28—junio—44 | 1.35 | 38 | 20 | 0.84 |
| 9:00 am. | | Inyec.: 5 mg. dietilestilbestrol | | |
| 29—junio—44 | 1.05 | 12 | 35 | 0.42 |
| 30—junio—44 | 0.96 | 2.04 | 40 | 0.09 |
| 1 —julio—44 | 0.65 | 3.65 | 53 | 0.19 |
| 2 —julio—44 | 0.58 | 0 | 20 | 0 |
| 3 —julio—44 | 0.35 | | | |
| 10:00 am. | | Murió en coma hipoglicémico — Hígado con aspecto morfológico normal. Supervivencia : 22 días. | | |

GATO Nº 3 — MACHO — BLANCO — PESO: 2200 grs.

| Fecha | glucosa-sang. gr. por mil | glucosa-orin gr. por mil | vol-orin cm3 | G-E gr-24h |
|--------------|------------------------------|-----------------------------|-----------------|--|
| 27—agosto—44 | 0.68 | | | |
| | | | | Pancreatectomía total |
| 31—agosto—44 | 2.42 | 74 | 180 | 13.3 |
| 1—stbre.—44 | 2.35 | 108 | 98 | 10.58 |
| 8:00 am. | | | | Inyec.: 5 mg. dietilestilbestrol |
| 2—stbre.—44 | 2.20 | 84 | 70 | 5.88 |
| 3—stbre.—44 | 2.36 | 36 | 53 | 1.90 |
| 8:00 am. | | | | Inyec.: 5 mg. dietilestilbestrol |
| 4:00 pm. | 1.80 | | | |
| 4—stbre.—44 | 1.94 | 21.20 | 30 | 0.63 |
| 8:00 am. | | | | Inyec.: 5 mg. dietilestilbestrol |
| 3:00 pm. | 1.53 | 6.66 | 10 | 0.06 |
| 5—stbre.—44 | 1.42 | 8.66 | 18 | 0.15 |
| 8:00 am. | | | | Inyec.: 5 mg. dietilestilbestrol |
| 6—stbre.—44 | 1.50 | 3.33 | 26 | 0.08 |
| 7—stbre.—44 | 1.35 | 4.36 | 50 | 0.21 |
| 8—stbre.—44 | 1.78 | 18.88 | 80 | 1.50 |
| 8:00 am. | | | | Inyec.: 5 mg. dietilestilbestrol |
| 4:00 pm. | 1.23 | | | |
| 9—stbre.—44 | 1.08 | | | |
| 10—stbre.—44 | 0.88 | 0 | 35 | 0 |
| 11—stbre.—44 | 0.92 | 0 | 60 | 0 |
| 12—stbre.—44 | 0.76 | 0 | 80 | 0 |
| 13—stbre.—44 | 1.00 | 0 | 100 | 0 |
| 14—stbre.—44 | 1.08 | 0 | 45 | 0 |
| 15—stbre.—44 | 0.98 | 0 | 68 | 0 |
| 16—stbre.—44 | 1.16 | 0 | 125 | 0 |
| 17—stbre.—44 | 1.38 | vestigios | 80 | |
| | | Peso corporal | 1400 grs. | |
| 18—stbre.—44 | 1.58 | 5.18 | 55 | 0.28 |
| 19—stbre.—44 | 1.60 | 4.00 | 30 | 0.12 |
| 8:00 am. | | | | Inyec.: 5 mg. dietilestilbestrol |
| 20—stbre.—44 | 0.72 | 0 | 15 | |
| 21—stbre.—44 | 0.60 | 0 | 39 | 0 |
| 22—stbre.—44 | 0.48 | 0 | 68 | 0 |
| 23—stbre.—44 | | | | Amaneció muerto —crisis de hipoglicemia.— Higado aspecto morfológico normal. Supervivencia: 28 días. |

GATO Nº 5 — MACHO — NEGRO — PESO: 2800 grs.

| Fecha | glucosa-sang. gr. por mil | glucosa-orin gr. por mil | vol-orin cm3 | G-E gr-24h |
|---------------|------------------------------|---|-----------------|---------------|
| 15—octubre—44 | 0.68 | Pancreatectomía total | | |
| 17—octubre—44 | 2.02 | 76.66 | 135 | 10.14 |
| 8:00 am. | | Inyec.: 5 mg. dietilestilbestrol | | |
| 18—octubre—44 | 2.10 | 84 | 80 | 6.72 |
| 8:00 am. | | Inyec.: 5 mg. dietilestilbestrol | | |
| 19—octubre—44 | 1.65 | 42.09 | 110 | 4.62 |
| 8:00 am. | | Inyec.: 5 mg. dietilestilbestrol | | |
| 20—octubre—44 | 1.43 | 48 | 62 | 2.97 |
| 8:00 am. | | Inyec.: 5 mg. dietilestilbestrol | | |
| 21—octubre—44 | 1.90 | 64.45 | 75 | 4.83 |
| | | Peso corporal | 2450 grs. | |
| 22—octubre—44 | 1.00 | 8.30 | 40 | 0.32 |
| 23—octubre—44 | 0.88 | 0 | | |
| 24—octubre—44 | 0.92 | 0 | 60 | 0 |
| 25—octubre—44 | 0.73 | 0 | 30 | 0 |
| 26—octubre—44 | 0.60 | 0 | 58 | 0 |
| 27—octubre—44 | 0.48 | 0 | 15 | 0 |
| 28—octubre—44 | 0.25 | | | |
| 29—octubre—44 | | Amaneció muerto —crisis de hipoglicemia—. Hígado: aspecto morfológico normal. Supervivencia: 14 días. | | |

GATO Nº 6 — HEMBRA — BLANCO — PESO: 2200 grs.

| Fecha | glucosa-sang. gr. por mil | glucosa-orin gr. por mil | vol-orin cm3 | G-E gr-24h |
|---------------|------------------------------|---|-----------------|---------------|
| 31—octubre—44 | 0.78 | Pancreatectomía total | | |
| 2—novbre.—44 | 1.85 | 68.83 | 130 | 8.94 |
| 3—novbre.—44 | 3.05 | 58.04 | 220 | 12.76 |
| 8:00 am. | | Inyec.: 5 mg. dietilestilbestrol | | |
| 4—novbre.—44 | 2.90 | 74.18 | 125 | 9.27 |
| 8:00 am. | | Inyec.: 5 mg. dietilestilbestrol | | |
| 5—novbre.—44 | 2.00 | 63.33 | 50 | 3.16 |
| 8:00 am. | | Inyec.: 5 mg. dietilestilbestrol | | |
| 5—novbre.—44 | 1.64 | 27.65 | 65 | 1.79 |
| 8:00 am. | | Inyec.: 5 mg. dietilestilbestrol | | |
| 7—novbre.—44 | 1.74 | 11.11 | 30 | 0.33 |
| 8:00 am. | | Inyec.: 5 mg. dietilestilbestrol | | |
| 8—novbre.—44 | 1.12 | 3.00 | 50 | 0.15 |
| 9—novbre.—44 | 0.92 | 0 | 38 | 0 |
| 10—novbre.—44 | 0.60 | 0 | 47 | 0 |
| 11—novbre.—44 | | Amaneció muerto —crisis hipoglicemia— Higado con aspecto morfológico normal. Supervivencia : 10 días. | | |

GATO Nº 10 — MACHO — AMARILLO-BLANCO — PESO: 3200 grs.

| Fecha | glucosa-sang. gr. por mil | glucosa-orin gr. por mil | vol-orin cm3 | G-E gr-24h |
|----------------|------------------------------|--|-----------------|---------------|
| 3—julio—45 | 0.57 | Pancreatectomía total | | |
| 4—julio—45 | 4.08 | | | |
| 5—julio—45 | 3.85 | 89.28 | 31 | 2.75 |
| 7—julio—45 | 3.63 | 55.55 | 95 | 5.22 |
| 8—julio—45 | 3.70 | 58.13 | 150 | 8.70 |
| 9:00 am. | | Inyec.: 5 mg. dietilestilbestrol | | |
| 9—julio—45 | 2.22 | 11.33 | 10 | 0.11 |
| 9:00 am. | | Inyec.: 5 mg. dietilestilbestrol | | |
| 10—julio—45 | 2.60 | 25 | 90 | 2.24 |
| 10:00 am. | | Inyec.: 5 mg. dietilestilbestrol | | |
| 11—julio—45 | 2.22 | 38.64 | 60 | 2.24 |
| 10:00 am. | | Inyec.: 5 mg. dietilestilbestrol | | |
| 12—julio—45 | 0.55 | 0 | 97 | 0 |
| 13—julio—45 | 0.35 | 0 | 40 | 0 |
| 4:00 pm..... | 0.39 | | | |
| 14—julio—45 | 0.08 | | | |
| 4:00 pm..... | 0.08 | | | |
| 7:00 pm..... | 0.12 | | | |
| 15—julio—45 | | Amaneció muerto. Hipoglicemia. Higado con aspecto normal. Supervivencia : 11 días. | | |

GATO Nº 11 — HEMBRA — GRIS — PESO: 1800 grs.

| Fecha | glucosa-sang. gr. por mil | glucosa-orin gr. por mil | vol-orin cm3 | G-E gr-24h |
|---------------|------------------------------|--|-----------------|---------------|
| 15—julio—45 | 0.70 | Pancreatectomía total | | |
| 16—julio—45 | 3.33 | 9.63 | | |
| | | Peso corporal 1500 grs | | |
| 17—julio—45 | 2.85 | | | |
| 18—julio—45 | 1.70 | 20.83 | 30 | 0.60 |
| 9:00 am. | | Inyec.: 5 mg. dietilestilbestrol | | |
| 19—julio—45 | 2.00 | 7.25 | 120 | 0.84 |
| 9:00 am. | | Inyec.: 5 mg. dietilestilbestrol | | |
| 4:00 pm..... | 2.29 | 2.16 | 66 | 0.13 |
| 20—julio—45 | 1.73 | 7.14 | 35 | 0.24 |
| 9:00 am. | | Inyec.: 5 mg. dietilestilbestrol | | |
| 21—julio—45 | 1.25 | 3.33 | 73 | 0.24 |
| 22—julio—45 | 1.02 | 0 | | |
| 23—julio—45 | 0.25 | 0 | 25 | 0 |
| | | Se le administró glucosa por vía digestiva y endovenosa. | | |
| 4:00 pm..... | 3.63 | | | |
| 7:00 pm | | El animal murió, probablemente con una crisis de hipoglicemia —Hígado de aspecto morfológico normal. | | |
| | | Supervivencia : 18 días. | | |

GATO N° 16 — HEMBRA — PESO: 2200 grs.

| Fecha | glucosa-sang. gr. por mil | glucosa-orin gr. por mil | vol-orin cm3 | G-E gr-24h |
|---------------|------------------------------|---|-----------------|---------------|
| 9—marzo—46 | 1.30 | Pancreatectomía total | | |
| 11—marzo—46 | 3.30 | 110 | 10 | 11 |
| 8:00 am. | | Inyec.: 5 mg. dietilestilbestrol | | |
| 12—marzo—46 | 2.20 | 110 | 50 | 5.5 |
| 9:00 am. | | Inyec.: 5 mg. dietilestilbestrol | | |
| 13—marzo—46 | 2.53 | 70 | 20 | 1.4 |
| 9:00 am. | | Inyec.: 5 mg. dietilestilbestrol | | |
| 14—marzo—46 | 2.50 | 80 | 20 | 1.6 |
| 9:00 am. | | Inyec.: 5 mg. dietilestilbestrol | | |
| 16—marzo—46 | 1.50 | 40 | 40 | 1.6 |
| 9:00 am. | | Inyec.: 3 mg. dietilestilbestrol | | |
| 18—marzo—46 | 1.20 | 10 | 150 | 1.5 |
| | | Peso corporal 1800 grs. | | |
| 20—marzo—46 | 2.35 | 70 | 100 | 7 |
| 9:00 am. | | Inyec.: 4 mg. dietilestilbestrol | | |
| 21—marzo—46 | 2.00 | 30 | 80 | 2.4 |
| 9:00 am. | | Inyec.: 2 mg. dietilestilbestrol | | |
| 22—marzo—46 | 1.20 | 10 | 50 | 0.5 |
| 24—marzo—46 | 1.00 | 0 | 70 | 0 |
| 25—marzo—46 | 0.60 | 0 | | |
| | | Peso corporal 1500 grs. | | |
| 26—marzo—46 | | Amaneció muerto. Crisis de hipoglicemia. Hígado con aspecto morfológico normal. Supervivencia: 18 días. | | |

GATO Nº 18 — HEMBRA — PESO: 2300 grs.

| Fecha | glucosa-sang. gr. por mil | glucosa-orin gr. por mil | vol-orin cm3 | G-E gr-24h |
|---------------|------------------------------|--|-----------------|---------------|
| 8—abril—46 | 0.83 | Pancreatectomía total | | |
| 10—abril—46 | 2.66 | 110 | 30 | 3.3 |
| 8:00 am. | | Inyec.: 5 mg. dietilestilbestrol | | |
| 11—abril—46 | 2.10 | 80 | 50 | 4 |
| 8:00 am. | | Inyec.: 5 mg. dietilestilbestrol | | |
| 13—abril—46 | 1.80 | 40 | 100 | 4 |
| 8:00 am. | | Inyec.: 5 mg. dietilestilbestrol | | |
| | | Peso corporal 2000 grs. | | |
| 14—abril—46 | 1.50 | 20 | 50 | 1 |
| 8:00 am. | | Inyec.: 5 mg. dietilestilbestrol | | |
| 16—abril—46 | 2.30 | 110 | 60 | 6.6 |
| 8:00 am. | | Inyec.: 5 mg. dietilestilbestrol | | |
| 18—abril—46 | 1.80 | 30 | 60 | 1.8 |
| 9:00 am. | | Inyec.: 4 mg. dietilestilbestrol | | |
| 20—abril—46 | 1.10 | 0 | 50 | 0 |
| 22—abril—46 | 0.90 | 0 | 90 | 0 |
| | | El animal se mantuvo por más de 15 días con glicemia normal y sin glucosuria. Buen estado. | | |
| | | Muerte en coma hipoglicémico. — Hígado con aspecto morfológico normal. Supervivencia: 37 días. | | |
| 15—mayo—46 | | | | |

GATO Nº 19 — MACHO — PESO CORPORAL: 2500 grs.

| Fecha | glucosa-sang. gr. por mil | glucosa-orin gr. por mil | vol-orin cm ³ | G-E gr-24h |
|---------------|------------------------------|--|-----------------------------|---------------|
| 10—mayo—46 | 0.80 | Pancreatectomía total | | |
| 11—mayo—46 | 2.00 | 30 | 50 | 1.5 |
| 8:00 am. | | Inyec.: 5 mg. dietilestilbestrol | | |
| 12—mayo—46 | 2.30 | 30 | 80 | 2.4 |
| 8:00 am. | | Inyec.: 5 mg. dietilestilbestrol | | |
| 13—mayo—46 | 2.00 | 10 | 110 | 1.1 |
| 8:00 am. | | Inyec.: 5 mg. dietilestilbestrol | | |
| 16—mayo—46 | 2.30 | 50 | 100 | 5 |
| 8:00 am. | | Inyec.: 5 mg. dietilestilbestrol | | |
| | | Peso corporal 2200 grs. | | |
| 17—mayo—46 | 1.80 | 10 | 40 | 0.4 |
| 8:00 am. | | Inyec.: 5 mg. dietilestilbestrol | | |
| 18—mayo—46 | 1.30 | 10 | 50 | 0.5 |
| 20—mayo—46 | 0.95 | 0 | 120 | 0 |
| | | El animal se mantuvo con glicemia normal durante 10 días y en buen estado. | | |
| 31—mayo—46 | 2.22 | Se pusieron dos inyecciones de dietilestilbestrol, de 5 mg. cada una. | | |
| 4—junio—46 | 1.50 | 0 | 90 | 0 |
| | | Permanece en buen estado, con glicemia normal hasta el 24 de junio. | | |
| 25—junio—46 | 0.48 | Murió en hipoglicemia. Hígado con aspecto morfológico normal. Supervivencia : 45 días. | | |

BIBLIOGRAFIA

- ACEVEDO, D., (1948) Rev. de Ciencias, 50, 463
- BENDEZU, J., (1947) Tesis.—F. de Med.—Lima
- BARNES, B. O., Regan, J.F. and
NELSON, W. O., (1933) J. Amer. Med. Ass., 101, 926
- Collip, J. B., Selye, H and
NEUFELD. A., (1937) Amer. J. Physiol, 119, 289
- DOLIN, G., Joseph, S. and
GAUNT, R., (1914) Endocrinol, 28, 840
- HOUSSAY, B. A., (1951) British Med. J., 4730, 508
- NELSON, W. O., and
OVERHOLSER, M. D., (1934) Proc. Soc. Exp. Biol., N. Y., 32, 150
- NELSON, W. O. and
OVERHOLSER, M. D., (1936) Endocrinol, 20, 473
- ORTEGA, L., (1950) Tesis. F. de Med.—Lima
- RODRIGUEZ, R. R. Acción de las glándulas y hormonas sexuales en el metabolismo de los hidratos de carbono y en la diabetes (1950) Buenos Aires)
- INGLE, D. J., (1941) Endocrinol, 29, 838
- INGLE, D. J., (1943) Amer. J. Physiol, 138, 577