

TRABAJO DEL DEPARTAMENTO DE ANATOMIA PATOLOGICA

DIRECTOR : PROF. PEDRO WEISS

EL RITMO DEL GLUCOGENO HEPATICO Y SU RELACION CON LA GLUCEMIA

Por OSCAR URTEAGA BALLÓN, ALBERTO CUBA y
POLINESTOR AGUILAR

La observación hecha por Weiss (1) en su trabajo sobre Bartonellosis experimental, al haber encontrado en dos perros sacrificados en la convalecencia un aspecto del hígado enteramente distinto a lo habitual, en el cual las células hepáticas se presentaron claras, con una red de espongioplasma muy visible, semejante al hígado de tipo "asimilatorio" que Forsgren (2) describió en 1929, nos ha inducido a estudiar las variaciones histo-fisiológicas de esta glándula en relación con su ritmo glucogénico.

Forsgren demostró, que conejos adultos de 2 kilos de peso sacrificados por lotes, a diferentes horas del día, presentaban variaciones en el aspecto del hígado tanto macroscópico como microscópico. Describió una curva de dos ciclos en las 24 horas : el ciclo asimilatorio o glucopéxico que se realizaba a las 2 am., en el cual el hígado se presentaba grande, grueso, de superficie granulosa, con un peso de 144 gr. para conejos de 2 kilos, en el que el dosaje químico del glucógeno daba el 13 %; y un ciclo secretorio o desasimilatorio en el cual el hígado se presentaba pequeño, de color oscuro, flácido, de superficie lisa, que en los conejos de 2 kilos sólo alcanzaba a pesar 50 gr. y que el análisis de glucógeno acusaba 1 %.

En la estructura histológica de estos dos ciclos encontró también diferencias : en la fase asimilatoria, las células eran

grandes, claras, de aspecto espumoso, con una red de espongioplasma muy manifiesto; mientras en la fase secretoria, las células eran de menor tamaño, oscuras y presentaban granu- laciones biliares en las fijaciones por el cloruro de bario.

Forsgren pudo comprobar también que esas variaciones histo-fisiológicas del hígado son independientes de la inges- tión de alimentos y más bien están en relación con las horas del día. En ese sentido pudo fijar para los conejos, que en las 24 horas la curva presenta dos acmé asimilatorios, uno a las 2 am. y otro entre las 2 pm. y 4 pm. En las horas intermedias se encontrarían los estadios de secreción. Lo más corriente es encontrar los estadios intermedios de células claras y obs- curas.

Holmgren (3) citado por Mollendorff (3 b.), en ratones blancos, encontró los dos ciclos funcionales, pero en este ani- mal sólo se presentaban en las 24 horas, un acmé asimilatorio entre las 12 pm. y 2 am. y, uno secretorio entre la 1 am. y 2 pm.

Holmquist (4), citado por Mollendorff, ha podido seña- lar la relación existente entre los cambios histo-fisiológicos he- páticos, y la temperatura corporal y el sueño. Encontró que el período asimilatorio coincidía con las mínimas temperaturas corporales y con el sueño.

Deuel y colaboradores (5) han encontrado en ratas este ciclo glucogénico hepático y lo relacionan directamente con la ingestión de alimentos. En igual forma establecen rela- ciones entre el almacenamiento del glucógeno en el hígado, y el sexo y la edad de los animales (6) y (7).

Jores (8), en una interesante comunicación sobre el "rit- mo de las 24 horas" en la especie humana, señala que en la función del hígado alternan dos fases, la glucogénica cuyo ac- mé se produce entre las 24 y 4 horas y la biligénica entre las 12 y las 14 horas.

Material y Métodos

Hemos trabajado con perros adultos. En cuatro anima- les se ha realizado biopsias seriadas en las diferentes horas del día, sin interrumpir sus horas de alimentación; los anima- les deambulaban tranquilamente en el tiempo que mediaba entre las intervenciones. Estas se realizaron con toda ase-

sia y fueron rápidas, no durando más de 10 a 15 minutos. Usamos la anestesia local, para evitar la pérdida del glucógeno hepático por la acción de los anestésicos generales, señalada por Ravdin y colaboradores (9), como también por Lauber H. Y y T. H. Bersin (10); los últimos en experiencias en conejos, concluyen que durante la narcosis por el éter el contenido del glucógeno hepático baja más o menos en un 50 %, baja que es menor en los animales que reciben desde varios días antes, una dieta rica en vitamina B₁.

La hemostasia fué realizada como ya ha sido descrita en un trabajo anterior (11). Los trocitos de parenquima hepático fueron fijados en formol al 10 % y otros en alcohol absoluto; éste último evita la desaparición del glucógeno. Las coloraciones realizadas fueron las siguientes : hematoxilina-eosina-orange para ver la estructura celular, el Sudan III para comprobar si la vacuolización del protoplasma no era debida a grasa y el Carmin de Best que colorea el glucógeno, específicamente, en rojo.

En dos animales las biopsias fueron precedidas de dosis de glucosa en sangre por el método de Folin y Wu (12).

Cinco perros han sido sacrificados con el objeto de estudiar fragmentos hepáticos de los diferentes lóbulos.

Resultados Obtenidos

En los perros N^o 1 y 2 se realizaron 6 biopsias en el espacio de 15 horas. Los resultados obtenidos están representados en los cuadros N^o 1 y 2.

CUADRO N^o 1

Biopsia	Hora	Etapas	Células % Glucógeno	Capilares Sinusoides
N ^o 1	8.40 am.	Asimilatoria	++++	---
N ^o 2	11.40 am.	Intermedia	+++	---
N ^o 3	2.40 pm.	Intermedia	++--	---
N ^o 4	5.40 pm.	Intermedia	+---	+--
N ^o 5	8.40 pm.	Intermedia	+---	++-
N ^o 6	11.40 pm.	Intermedia	+---	++-

CUADRO N° 2

Biopsia	Hora	Etapas	Células % Glucógeno	Capilares Sinusoides
N° 1	7.40 am.	Asimilatoria	++++	----
N° 2	10.40 am.	Intermedia	+++ -	----
N° 3	1.40 pm.	Intermedia	+ + - -	----
N° 4	4.40 pm.	Intermedia	+ + - -	+ - -
N° 5	7.40 pm.	Intermedia	+ + - -	+ + -
N° 6	10.40 pm.	Intermedia	+ - - -	+ + -

En los perros N° 3 y 4, se realizaron 7 biopsias en el transcurso de 24 horas, cada una fué precedida de un control glucémico; los animales se alimentaron a horas fijas 12 am. y 6 pm. Los resultados están representados en los cuadros N° 3 y 4.

CUADRO N° 3

Biopsia	Hora	Etapas	Células % Glucógeno	Glucemia	Capilares Sinusoides
N° 1	9 am.	Asimilatoria	++++	1.08	----
N° 2	1 pm.	Intermedia	+++ -	1.16	----
N° 3	5 pm.	Intermedia	+ + + -	1.08	----
N° 4	9 pm.	Intermedia	+ + - -	1.14	+ - -
N° 5	1 am.	Intermedia	+ - - -	1.11	+ - -
N° 6	5 am.	Intermedia	+ - - -	1.16	+ + -
N° 7	9 am.	Desasimilat.	- - - -	1.79	+ + +

CUADRO N° 4

Biopsia	Hora	Etapas	Células % Glucógeno	Glucemia	Capilares Sinusoides
N° 1	8 am.	Asimilatoria	++++	0.93	----
N° 2	12.30 pm.	Intermedia	+ + + -	0.81	----
N° 3	4.30 pm.	Intermedia	+ + + -	0.81	----
N° 4	8.30 pm.	Intermedia	+ + - -	0.94	+ - -
N° 5	12.30 am.	Intermedia	+ - - -	0.85	+ - -
N° 6	4.30 am.	Intermedia	+ - - -	0.75	+ - -
N° 7	8.30 am.	Intermedia	+ - - -	1.07	+ + -

La gráfica N° 1 del perro 3, relaciona la glucemia con la etapa funcional hepática. Se encontró una hipoglucemia (relativa) en la etapa asimilatoria y una hiperglucemia en la etapa secretoria.

La microfotografía N° 1 corresponde a la biopsia N° 1 del perro 3; las células hepáticas están en su etapa asimilatoria, la cifra de glucosa en sangre fué de 1.08 gr. ‰ (Hipoglucemia relativa comparada con la cifra de glucosa encontrada en la biopsia N° 7, 1.79 ‰).

La microfotografía N° 2, corresponde a la biopsia N° 7 del mismo animal, realizada exactamente a las 24 horas de la primera; las células hepáticas están en la etapa secretoria, la glucemia fué de 1.79 gr. ‰.

La gráfica N° 2 y las microfotografías N° 3 (biopsia 1) y N° 4 (biopsia 7), pertenecen al perro 4. Se observó exclusivamente la fase asimilatoria correspondiendo a la etapa hipoglucémica.

Para observar el sinergismo o asinergismo funcional de los lóbulos hepáticos en un momento dado, sacrificamos cinco perros, previas biopsias en cada uno de ellos. Hay que hacer constar que en esta especie animal existen 7 lóbulos en el hígado perfectamente reconocibles. Los resultados están consignados en el cuadro N° 5.

CUADRO N° 5

Casos	Etapa	Proporción de células con glucógeno
5	Fase interm.	+++ -
6	Fase ..	++ --
7	Fase secret.	----
8	Fase interm.	++ --
9	Fase interm.	+ ---

Discusión

Los casos presentados nos permiten observar que en los perros existen también dos etapas diferentes de la actividad celular hepática con respecto al glucógeno. No podemos afirmar las horas fijas en que se presentan, ya que en algunos casos hemos encontrado las fases extremas justamente a las 24 horas.

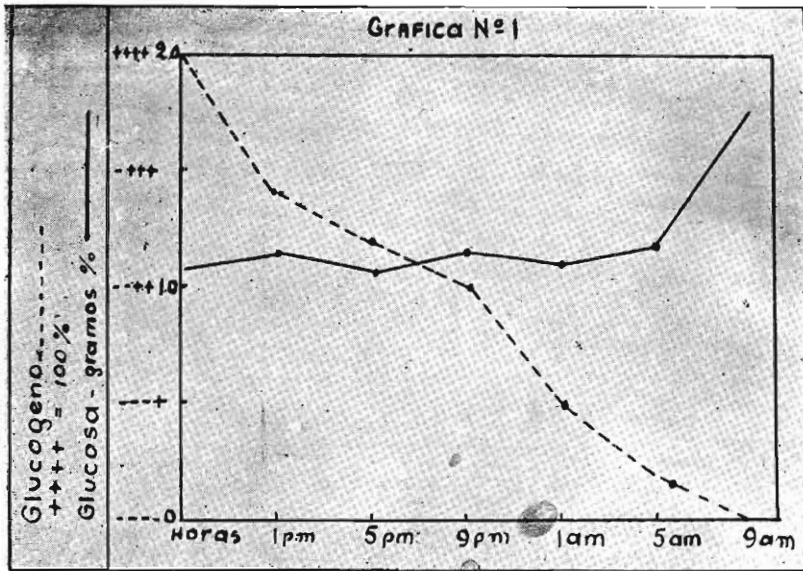
No olvidamos que las operaciones repetidas contribuyen a disminuir el glucógeno hepático y por consiguiente alteran la curva; pero no puede negarse que existe en el perro al igual que en los conejos y ratones, con que trabajaron los autores antes citados, una doble polaridad de las células hepáticas, en virtud de la cual, en una etapa albergan gran proporción de glucógeno, presentándose espumosas y vacuoladas, sin que se visualicen los capilares sinusoides (Microf. N^o 3) y en la otra tienen una pequeña proporción de glucógeno, adquiriendo un aspecto más compacto con visualización de los capilares sinusoides (Microf. N^o 4).

La única solución del problema para fijar con exactitud las horas del ciclo, sería sacrificar lotes de perros en las diferentes horas del día, tal como lo hicieron Forsgren y Holmgren, cosa difícil de realizar entre nosotros por la gran cantidad de animales que se necesitarían.

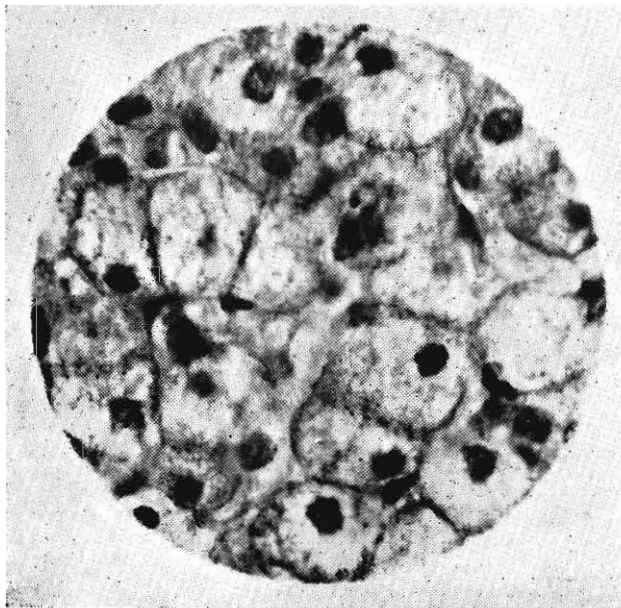
Estas variaciones diarias de la curva glucogénica del hígado, nos permiten plantear la imposibilidad de juzgar el grado de suficiencia hepática, por el simple dosaje de glucógeno en un fragmento de su tejido, ya que si no conocemos con certidumbre la concentración fija del glucógeno hepático, según la hora del día, encontraremos una elevación de dicha sustancia, si el fragmento es tomado en el acmé del período asimilatorio.

Sabrazes y colaboradores (13) estudian el test glucogénico en el hombre, por medio de biopsias del hígado en el curso de laparatomías realizadas en diferentes enfermedades, encontrando en unos casos cifras de glucógeno normales y en otros, disminuídas; no tienen en cuenta en primer lugar la acción de los anestésicos generales antes citada, y en segundo, que existe un ciclo glucogénico en la especie humana (8); creemos pues, que sus conclusiones no están en la realidad.

Marotta y Bustos (14) en sus estadísticas de biopsias he-



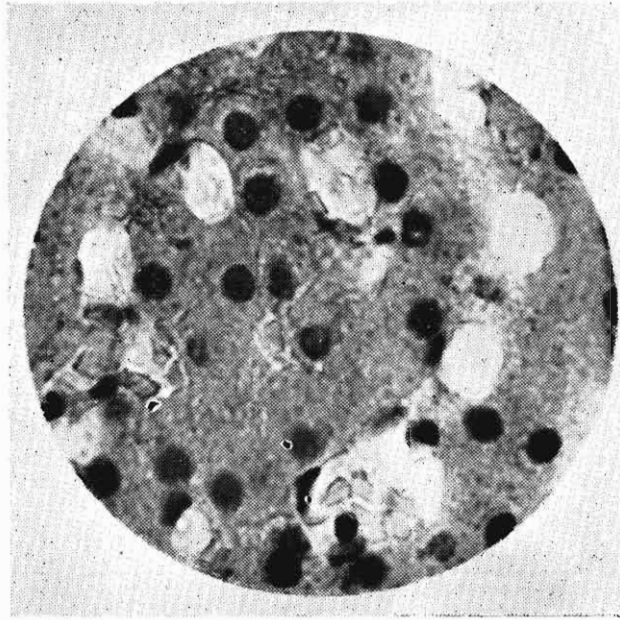
GRAFICA N° 1



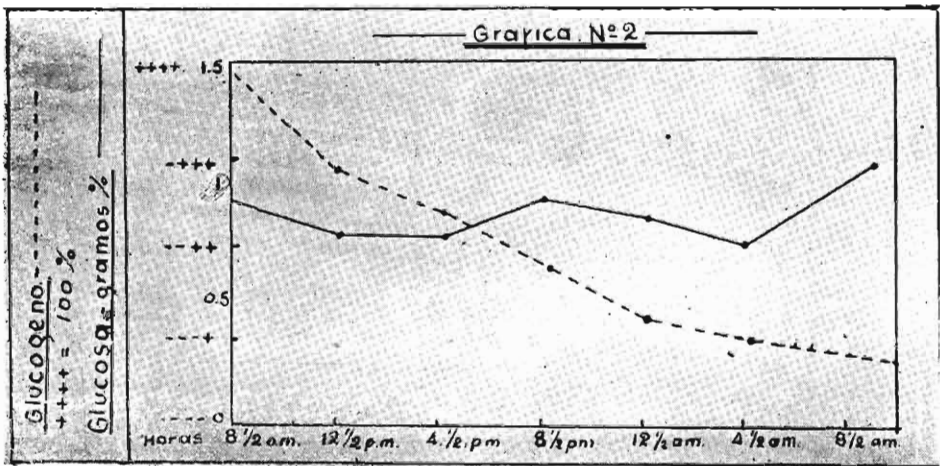
MICROFOTOGRAFIA N° 1

Fase asimilatoria hepática.—Glucemia = 1.08 gr. %

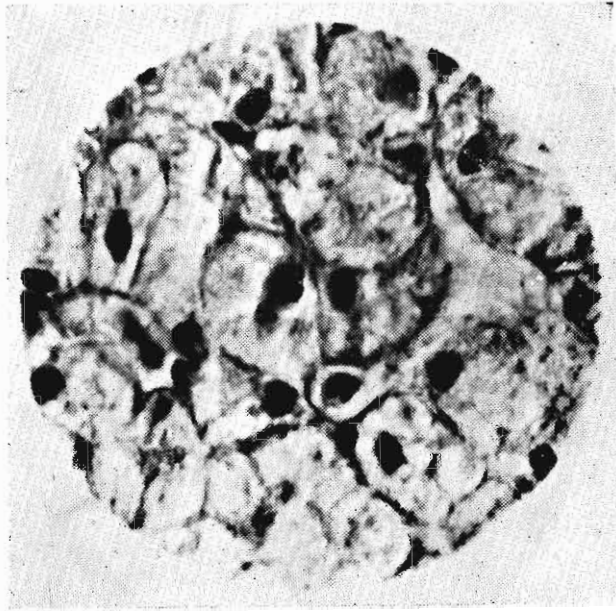
Perro N° 3—Biopsia N° 1.



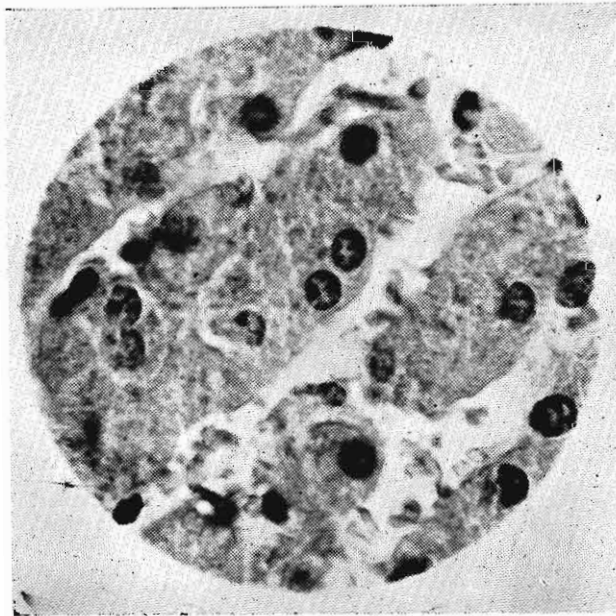
MICROFOTOGRAFIA N° 2
 Fase secretoria hepática. — Glucemia = 1.79 gr. %
 Perro N° 3.—Biopsia N° 7.



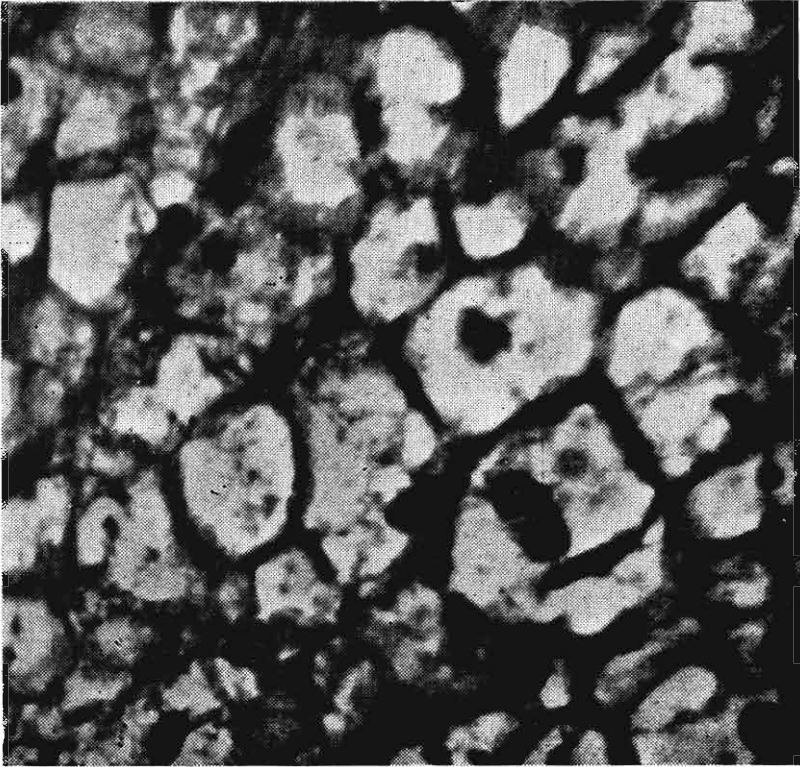
GRAFICA N° 2



MICROFOTOGRAFIA N° 3
Fase asimilatoria hepática.—Glucemia: = 0.93 gr. %
Perro N° 4.—Biopsia N° 1.



MICROFOTOGRAFIA N° 4
Fase intermedia hepática.—Glucemia = 1.07.—
Perro N° 4.—Biopsia N° 7.



MICROFOTOGRAFIA N° 5

Hipoalbuminemias en perros, por dietas carentes en proteínas. (Tomada del trabajo de Elman y Heifetz).

páticas en el hombre, encuentran, en 29 % de casos, que las células de esta glándula, se presentan espumosas, ellos dicen "edematosas", y las relacionan con los estudios de Forsgren sobre el ritmo glucogénico.

Se está aun menos autorizado para juzgar la suficiencia del órgano, por análisis químicos de glucógeno en muestras de tejido hepático tomadas muchas horas después de la muerte, porque los procesos de glucolisis son muy rápidos. Loeper y Esmonet, citados por Brault (15), han confirmado este último hecho en forma experimental.

Hedon y Loubatières (16) así como Traverse y Rathery (17), han trabajado sobre la fijación del glucógeno en el hígado del perro. Emplean en sus intervenciones quirúrgicas el bisturí eléctrico y el ordinario. Los primeros concluyen que hay ligera disminución del glucógeno en las muestras tomadas con el bisturí eléctrico comparadas con las muestras tomadas con bisturí ordinario; mientras los segundos, encuentran una disminución considerable, en relación con el área necrosada por el corte eléctrico. Todos plantean en sus trabajos el asinergismo de los diferentes lóbulos hepáticos. En nuestras observaciones no hemos constatado ésta variabilidad; debemos recordar que ellos han efectuado análisis químicos y nosotros reconocimiento microscópico. La diferencia entre los resultados de los autores citados nos parece que estriba en el empleo del bisturí eléctrico, ya que este instrumento debe producir una baja intensa del glucógeno hepático, y no es posible uniformar el tiempo que dura el traumatismo sobre el parenquima glandular en el momento operatorio; en unos casos hay mayor dificultad para su sección, actuando la corriente eléctrica más tiempo, con la consiguiente pérdida de glucógeno. Nosotros aun trabajando con el bisturí ordinario producimos también baja de glucógeno a nivel de la sección parenquimal, pero nuestras observaciones microscópicas las referimos al centro del corte histológico, que no ha sufrido mayormente, y no a la periferia, en la que siempre vemos células más oscuras que se tiñen menos por el carmín.

Elman y Heifetz (18), trabajando en perros con hipoalbuminemias producidas por una dieta carente en proteínas, obtienen un cuadro histológico hepático muy semejante al que presentamos (Microf. N° 5).

Concluyen que esas células vacuoladas de poca afinidad

cromática no son debidas al almacenamiento de glucógeno porque los análisis y coloraciones específicas fueron negativos. Estos casos no son iguales a los que presentamos, porque si fuera así, obtendríamos hipoalbuminemias en 24 horas por el simple traumatismo quirúrgico. Además, los dosajes de albúmina en la sangre de nuestros animales siempre dieron cifras normales. De aquí, que cuando se trabaje en glucógeno hepático por reconocimiento microscópico, no será suficiente observar la vacuolización protoplasmática de las células hepáticas, sino que la certeza se obtendrá por la coloración específica : el carmín de Best.

Reviste particular interés el caso número 3, en el cual realizamos el control sanguíneo de la glucosa simultáneamente con las biopsias del hígado; la hiperglucemia encontrada correspondiendo con la fase de desasimilación (Microf. N° 2 y Gráfica N° 1) y la hipoglucemia correspondiendo con la fase asimilatoria o glicopéxica (Microf. N° 1 y Gráfica N° 1) nos permiten plantear la cuestión de que así como existe un ciclo glucogénico hepático con dos acmé : el asimilatorio y el secretorio, cosa idéntica se encontraría en la sangre con la glucosa; existiría también un ciclo de dos acmé : el hiperglucémico y el hipoglucémico que guardarían paralelismo con las fases correspondientes del ciclo hepático. Es sabido que la glucemia está controlada principalmente por la actividad glucogénica hepática y por el rol endocrino de diferentes glándulas; pero hasta ahora nadie ha descrito, que nosotros sabemos, esas dos fases opuestas de la cifra glucémica en relación directa con el ciclo glucogénico hepático. Jores en su trabajo antes citado señala que existe un ritmo glucémico independiente de la ingestión de alimentos, pero no establece relación directa con la actividad glucogénica hepática. Señala que la glucemia es más elevada en las primeras horas de la mañana, lo que le ha permitido explicar por qué los diabéticos tienen al amanecer mayor tolerancia a la insulina y menor a los hidratos de carbono; añade que el peligro de la hipoglucemia es mayor por las tardes.

Si este ciclo llegara a comprobarse, tendría gran significación en el terreno normal, fijar la cifra de glucosa en la sangre. Es interesante recordar al respecto, que los valores de la glucemia normal en el hombre no son iguales para los diferentes autores (Cuadro N° 6).

CUADRO N° 6

Autor	Mínima	Máxima
GRAY (19)	0.40	1.60
NOVOA SANTOS (20)	0.80	1.20
SOMOGYI (21)	1.06	1.60
VAN SLYKE P. (22)	0.70	1.20
VAN SLYKE P. (valores excepcionales.)	0.60	1.40
SAN MARTIN (23)	0.80	1.29

Esta falta de concordancia y sobre todo la amplia variación de la glucosa sanguínea, señalada por Gray (19) en 431 determinaciones en condiciones básicas, nos suministra un dato en favor de nuestra hipótesis; existiría en la sangre una gran oscilación de la glucemia por entero comparable al ciclo glucogénico hepático y probablemente en íntima relación con él.

En segundo lugar, en el terreno patológico, si en relación con el ciclo, hacemos un análisis en el momento hiperglucémico de un sujeto normal lo podríamos catalogar como un diabético. Además este hecho restaría valor a las curvas glucémicas en el diagnóstico de la diabetes, porque al realizar esta prueba en un sujeto normal en su etapa hiperglucémica se obtendría posiblemente una gráfica de gran altura y de retardada eliminación, llamada por Novoa Santos (20) "gráfica diabetoide" que nos haría pensar en un déficit pancreático en un sujeto normal. Hay que recordar que esas curvas altas y de retardada eliminación no sólo se presentan en la diabetes, sino en otros procesos, como disfunciones hepáticas, hipertiroidismo, enfermedad de Addison, acromegalia, caquexia, obesidad y en el ayuno prolongado.

También podríamos pensar, tal como nos lo sugirió el Dr. Aste que la sobrecarga de glucosa en el momento hiperglucémico del ciclo, diera una curva normal, por establecerse una fase intensa de asimilación hepática que limitaría la glucogenolisis.

Sobre el particular, con Boisset (trabajos inéditos), quisimos interrumpir el ciclo glucogénico hepático con inyeccio-

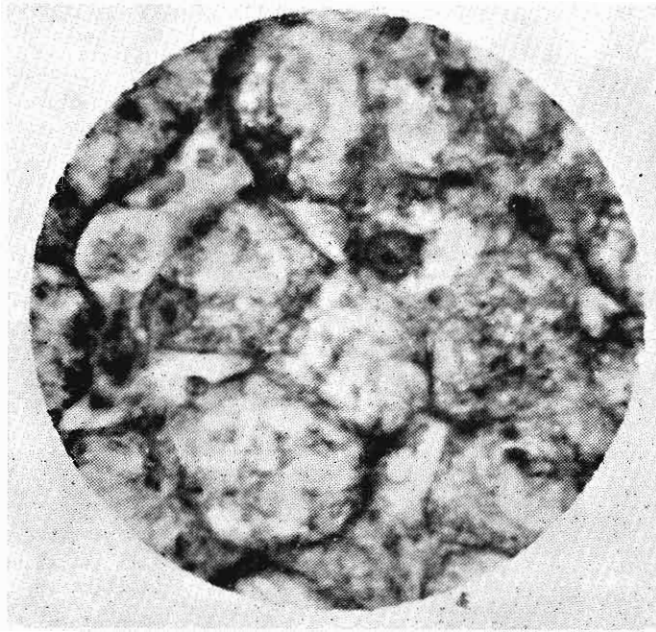
nes de suero glucosado al 33 % en la vena porta, tomando antes un fragmento hepático y después otras muestras a los 5' — 15' — 30' — 1 hora — 2 horas y 4 horas. En todo instante controlamos el nivel de la glucemia. El resultado fué que el porcentaje de las células hepáticas cargadas de glucógeno no aumentó en forma alguna, a pesar de que la glucemia llegó a la cifra de 8 gr. %/oo. Esto puede interpretarse como que el ciclo glucogénico es independiente de la sobrecarga glucémica y por lo tanto al realizar esta última en la etapa hiperglucémica nos suministraría una gráfica alta y de retardada eliminación.

Del mismo modo, hemos tratado de romper este ciclo glucogénico hepático inyectando diversas drogas por la vía porta : soluciones de glucosa al 33 %, glucosa con insulina, insulina pura, deoxi-cortico-esterona, Cantan, Cyren B e Iliren (extractos totales cortico-suprarrenales) (9). Como éstas experiencias no están aún terminadas, citaremos sólo que el Iliren con suero fisiológico por la vía portal demostró gran actividad sobre el ciclo glucogénico hepático, al conseguir pasar, en varios animales, en pocas horas de la etapa asimilatoria (Microfotografía N° 6) con una glucemia dentro de valores normales a la etapa secretora (Microfotografía N° 7) con cifras de glucosa elevadas. La gráfica N° 3 y las microfotografías anteriores pertenecen a uno de los casos tratados con Iliren.

La experiencia contraria, de incrementar el glucógeno hepático en la etapa secretora, no hemos podido conseguirla aún.

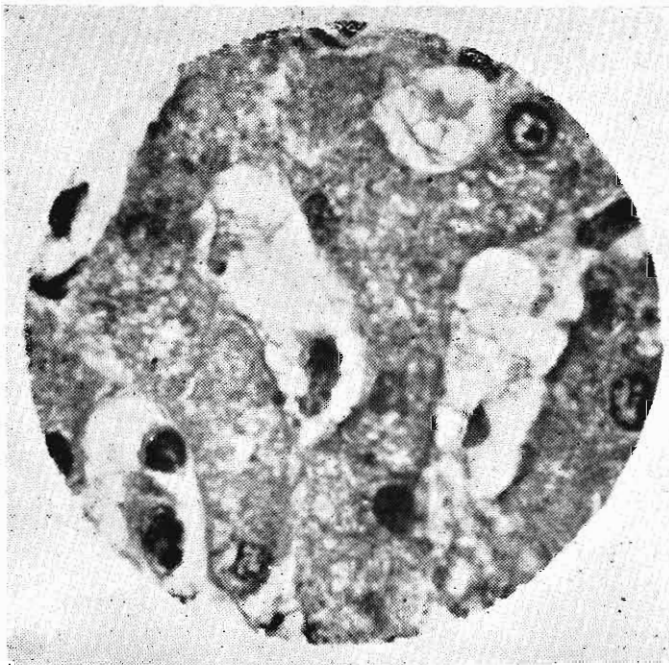
Deuel y colaboradores (5) han conseguido resultados parecidos en ratas en ayuno durante 48 horas a las cuales les administraban por vía digestiva una solución de glucosa doce horas antes de ser sacrificadas; observando que las variaciones glucogénicas hepáticas no se realizaron como sucede en las ratas sin ayuno. (Cuadro N° 7 y N° 8, tomadas del trabajo de los autores antes citados).

(9) Agradecemos al Dr. Grudmann y colaboradores de la sección científica de la Casa Bayer, por habernos suministrado todos los productos que hemos utilizado en nuestras experiencias.



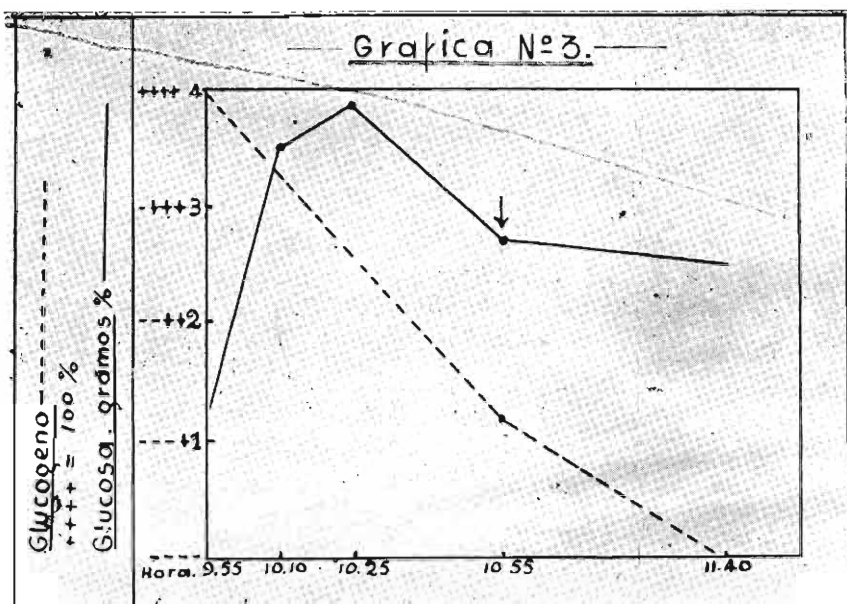
MICROFOTOGRAFIA N° 6

Perro N° 64. Biopsia N° 1 (.55 a. m.).—Fase asimilatoria hepática.—Glucemia = 1.25 gr. %.—Antes de la inyección de Iliren.



MICROFOTOGRAFIA N° 7

Perro N° 64. Biopsia N° 2 (11 y 40 a.m.) Fase secretoria hepática. Glucemia = 2.50 gr. %.—Una hora y cuarenticinco minutos después de inyectado el Iliren.



GRAFICA N° 3

Acción del Iren por la vía porta, sobre el glucógeno hepático y sobre la glucemia.

CUADRO N° 7

Hora	N° de experimentos		Glucógeno hepático %	
	Machos	Hembras	Machos	Hembras
8 am.	20	19	4.54	4.59
12 am.	20	19	3.45	3.29
4 pm.	18	20	1.88	1.60
8 pm.	20	20	2.64	1.15
12 pm.	17	20	3.43	3.28
4 am.	19	20	4.74	4.37

Variaciones diarias del glucógeno hepático en ratas normales, sacrificadas en las diferentes horas del día.

(Deuel y colaboradores)

CUADRO N° 8

Hora	N° de experimentos		Glucógeno hepático %	
	Machos	Hembras	Machos	Hembras
8 am.	29	29	3.37	3.23
12 am.	28	29	3.51	3.11
4 pm.	25	29	3.53	2.37
8 pm.	36	36	3.15	2.92
12 pm.	43	45	3.61	3.01
4 am.	41	43	3.40	3.08

Glucógeno hepático en ratas en ayuno de 48 horas; sacrificadas (previa ingestión de glucosa 12 horas antes) en las diferentes horas del día.

(Deuel y colaboradores)

Además, las curvas glucémicas pierden su valor cuando no se tiene en cuenta la dieta a que estuvo sometido el paciente antes de la prueba. En efecto, en 1889 Hoffmeister citado por Jerome Conn (24), demostró que en perros normales, mantenidos en ayuno durante un período más o menos largo, la administración de una dosis de carbohidratos producía glucosuria, fenómeno al que llamó "Diabetes de hambre".

En 1938, Jerome Conn (24) comprobó que la dieta carente de carbohidratos antes de realizar la prueba de la sobrecarga glucémica en un sujeto normal, da gráficas de gran altura y de franco retardo en la eliminación de la glucosa, igual a lo que sucede en la diabetes. Cita varios casos de sujetos

que fueron diagnosticados de diabéticos por tener una curva glucémica de este tipo; sometió a estos sujetos a una dieta rica en carbohidratos logrando que aumentaran de peso y sus curvas glucémicas se hicieran normales. Las cosas suceden como si el organismo no pudiera utilizar la glucosa si antes ha estado carente de ella.

Conclusiones

1) Existe en el hígado del perro un ciclo glucogénico con dos acmé : el asimilatorio o glucopéxico y el desasimilatorio o secretorio.

2) La hora en que se presentan los acmé antes citados no ha podido ser fijada.

3) Todos los lóbulos hepáticos en el perro trabajan sinérgicamente en relación a su ritmo glucogénico.

4) No es suficiente observar la vacuolización protoplasmática de las células hepáticas para concluir sobre su tenor en glucógeno, sino que es absolutamente necesario la coloración específica con el Carmin de Best.

5) En un caso hemos encontrado paralelismo entre la glucemia y el ritmo glucogénico, presentándose una hiperglucemia en la etapa secretoria y una hipoglucemia en la etapa asimilatoria hepática.

6) Se ha conseguido romper la etapa asimilatoria hepática por inyecciones de extracto total cortico-suprarrenal por la vía porta.

7) No se ha podido provocar la sobrecarga glucogénica del hígado, con insulina, glucosa, ni con la combinación glucosa-insulina.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Weiss, P. y Pons, J., Actualidad Médica Peruana N° 6, Oct. 1938.
- 2) Forsgren Erik, Klin. Wschr. 24, 1110, 1929.
- 3) Holmgren H., Z. mikrosk.—anat. Forschg. 24, 632, 1931.
- 3-b) Mollendorff W., Handbuch der Mikroskopischen Anatomie des Menschen, Berlin 1932.
- 4) Holmquist A. G., Z. mikrosk.—anat. Forschg 25, 30, 1931.
- 5) Deuel J. H., Butts S. J., Hallman F. L., Murray S., y Blunden H., J. Biol. Chem. 123, 257, 1938.
- 6) Deuel J. H., Hallman F. L., Murray S., y Samuels L. T., J. Biol. Chem. 119, 607, 1937.

- 7) Deuel J. H., Butts J. S., Hallman F. L., Murray S., y Blunden H., J. Biol. Chem. 119, 617, 1937.
- 8) Jores A., Rev. Med. Ger—Ibero-Ame. Año VIII. N° 11-12. 401, 1935.
- 9) Ravdin Y. S., Vars H. M., Goldschmidt S., y Ingensmitr L. K., J. Pharmacol. and Therap. 64, 111, 1938.
- 10) Lauber H. Y., y Bersin T., Klinische Wochenschrift. 20, 715, 1939.
- 11) Urteaga B. O., Actas de la Academia Nacional de Ciencias Exactas, Fisicasy Naturales de Lima 3, 133, 1940.
- 12) Rondoni P., Compendio de Bioquímica, 1935.
- 13) Sabrazes J., Grailly R., et Dervillée P., Gazette Hebdomadaire des Sciences Médicales 29, 452, 1937.
- 14) Marotta R. A., y Bustos F. M., Día Médico 10, 541, 1938.
- 15) Brault A., Masson et Cia. Paris, 1930.
- 16) Hédon L., et Loubatieres, Bull. Soc. Chim. Biol. 22, 911, 1938.
- 17) Rathery F., Traverse P. M., Bull. Soc. Chim. Biol. 21, 978, 1939.
- 18) Elman R., y Heifetz C., J. of Expt. Med. 73, 417, 1941.
- 19) Gray., Arch. Int. Med., 31, 241, 1923.
- 20) Novoa Santos R., Manual de Patología General, 1930.
- 21) Somogyi citado por Peters I. and Van Slyke D : Quantitativa Clinical Chemistry, 1ª edicion, 1935.
- 22) Peters Yand Van Slyke : Quantitativa Clinical Chemistry 1ª edicion, 1935.
- 23) San Martin F. M., An. de la Fac. de Cien. Med. de Lima, 23, 312, 1940.
- 24) Conn W. J., The Am. J. of the Med. Sciences—190, 555, 1940.

ABSTRACT

The author performed serially liver biopsies in adult dogs, using local anesthesia. He used Best's Carmin for detecting glycogen. In some animals, he investigated the glycemia before each biopsy. He also studied the effect of several substances upon the glycogen content of the liver, arriving to the following conclusions :

- 1). In the dog's liver, there is a glycogenic cycle composed by two phases : one, assimilatory, or glycopexic, and the other, desassimilatory or secretory.
- 2). The moment of appearing of these two phases, could not be determined.
- 3). Every hepatic lobule in the dog, work sinergically concerning to its glycogenic cycle.
- 4). The protoplasmic vacuolization of the hepatic cell, is not sufficient for determining its glycogen content. Best's Carmin especific coloration is absolutely necessary.

- 5). In one case, a parallelism was found to exist between the glycemia and the glycogenic cycle: hyperglycemia corresponding to the secretory phase, and hypoglycemia to the assimilatory one.
- 6). It was possible to interrupt the glycopexic phase, by injecting cortico-adrenal extracts via-porta.
- 7). It was not possible to bring about glycopexy by injections of insulin, dextrose, or insulin-dextrose.

RÉSUMÉ

L'auteur, sur des chiens adultes, a effectué des biopsies hépatiques en série après anesthésie locale. Pour la recherche du glycogène, il utilise la coloration par le carmin de Best. Sur quelques animaux il dose la glycémie avant chaque biopsie. Il étudie aussi l'effet de diverses substances sur la charge glycogénique du foie, et arrive aux conclusions suivantes:

- 1). On trouve dans le foie du chien un cycle glycogénique de deux phases : une phase d'assimilation ou glycopexique et une phase de désassimilation ou sécrétoire.
- 2). L'heure dans laquelle se présentent ces deux phases n'a pas pu être fixée.
- 3). Tous les lobules hépatiques du chien travaillent synergiquement, en ce qui concerne leur rythme glycogénique.
- 4). La vacuolisation protoplasmique des cellules hépatiques n'est pas suffisante pour conclure sur leur teneur en glycogène. La coloration spécifique par le carmin de Best est absolument nécessaire.
- 5). Dans un cas, on a trouvé un parallélisme entre la glycémie et le cycle glycogénique, avec une hyperglycémie dans la phase sécrétoire et une hypoglycémie dans la phase d'assimilation hépatique.
- 6). On a pu interrompre la phase d'assimilation hépatique par des injections d'extrait total cortico-surrénal par la voie porte.
- 7). Il n'a pas été possible de provoquer la surcharge glycogénique du foie par l'insuline ou le glucose, ni par la combinaison glucose-insuline.