

Cátedra de Fisiología de la Facultad de Medicina de Valladolid
(Prof. E. Romo Aldama)

Influencia de la insulina sobre la secreción de la hormona córticotropa

por los Dres. E. ROMO ALDAMA, Catedrático
y F. FERNANDEZ DE LA CALLE, Prof. Ayudante

(Recibido para publicar el 26 de Julio de 1946)

Se admite actualmente que las glándulas endocrinas que intervienen en la regulación de la glucemia forman dos grupos bien deslindados de acción contrapuesta y antagonista: el llamado por FALTA «grupo movilizador», a cuyo cargo corre el suministro de la glucosa que las células necesitan para sus funciones integrado por la hipófisis, la medula suprarrenal y el tiroides; y el denominado «grupo de utilización o asimilador» al que incumbe la formación de los depósitos de glucógeno y la utilización de la glucosa en la periferia constituido por el órgano insular del páncreas y por la corteza suprarrenal, según se deduce de los trabajos de ANSELMINO, HOFFMANN, BARTELHEIMER, KOEHLER y FLECKENSTEIN, FALTA, etc. Cada uno de los dos grupos está regido por una glándula de importancia primordial (lóbulo anterior de la hipófisis para el primer grupo y órgano insular para el segundo).

Al lóbulo anterior de la hipófisis se le viene asignando un papel cada día más importante en la regulación del metabolismo hidrocarbonado a medida que su función es mejor conocida. La intervención de la prehipófisis como rectora del sistema endocrino se deja sentir sobre aquellas glándulas en dicho sistema que intervienen en la regulación de la glucemia. De otra parte se va aquilatando cada día mejor cómo cada una de las glándulas de secreción interna reciben sus impulsos secretores a través de la hipófisis, hecho bien demostrado experi-

mentalmente con la adrenalina. Esta hormona que se vierte en la sangre siempre que existe un aumento de la hormona antagonista (insulina), se segrega, como han demostrado los trabajos de LUCKE y KOCH no por acción directa de la insulina sobre la medula suprarrenal, ni tampoco por influencia del descenso de la glucemia sobre la misma glándula, sino que su mecanismo de acción es mucho más complejo. De los estudios de los expresados autores resulta que la hipoglucemia consecutiva a la inyección de insulina estimularía las terminaciones nerviosas periféricas del vago izquierdo en los territorios de hígado y páncreas, cuyos estímulos alcanzaría por la vía del vago la prehipófisis que respondería con un aumento en la secreción de hormona contrainsular, la cual pasando al líquido céfalorraquídeo actúa sobre el centro bulbar que regula la secreción de adrenalina a través de vías simpáticas. Los trabajos de LUCKE y KOCH, en efecto, ha comprobado que el descenso de la glucemia ocasiona un aumento en la producción de hormona contrainsular, que se vierte en el líquido céfalorraquídeo.

BARTELHEIMER en 1942 y BARTELHEIMER y CABEZAS probaron cómo en ciertas formas de diabetes con marcado predominio hipofisario existe un aumento de la hormona córticotropa en sangre. Poco tiempo después los mismos autores señalaban también un aumento de la referida hormona en sangre en el curso de la hipoglucemia insulínica. Posteriormente uno de nosotros pudo comprobar en enfermos mentales sometidos a comas insulínicos un evidente aumento de hormona córticotropa en la sangre, lo que no demostró en enfermos tratados con electroshock.

Los trabajos de KOEHLER y FLECKENSTEIN en 1943 señalaron la importancia que la hormona córticosuprarrenal tiene en el metabolismo de la glucosa, especialmente en el aprovechamiento periférico, intensificando la acción de la insulina. Para estos autores la referida hormona cortical intervendría en el proceso de fosforilización de la glucosa, llegando a suponer que la córticoesterona es el cofermento de la esterasa que realiza la fosforilización.

En experiencias llevadas a cabo por uno de nosotros, hemos podido demostrar en conejos que el acetato de desoxicortosterona (cortirón) facilita el aprovechamiento de la glucosa administrada a los animales después de un coma insulínico

prolongado y desencadenado mediante fuertes dosis de insulina.

En este trabajo estudiamos el curso de la secreción de hormona córticotropa en 4 perros después de la inyección de dosis variables de insulina.

Técnicas empleadas

Utilizamos en nuestras experiencias 4 perros; en cada uno de los animales estudiamos comparativamente la glucemia y el contenido en hormona córticotropa de la sangre en distintos momentos: en el animal en ayunas, antes de inyectar la insulina y en tiempos variables después de la inyección de esta sustancia. La extracción de sangre para dosificación de hormona córticotropa la hacemos por punción cardíaca en cantidad de 10 c. c. cada 2 horas. La glucemia es dosificada de hora en hora, obteniendo la sangre de la oreja del animal.

Obtención y valoración de la hormona córticotropa. — Seguimos la técnica propuesta por JORES con la modificación de ANSELMINO y HOFFMANN. El proceder de JORES consistente en precipitar las proteínas del suero por el ácido sulfosalicílico reduciendo el filtrado por evaporación en vacío a un tercio de su volumen primitivo e inyectando a continuación al ratón blanco de 10 a 12 grs. de peso 2 veces al día con intervalos de 6 horas subcutáneamente en cantidad de 0,6 c. c. La modificación propuesta por ANSELMINO y HOFFMANN es la siguiente: Se parte de 10 c. c. de sangre que se deja coagular. El suero se diluye con un volumen igual de solución salina fisiológica y se filtra por filtro de colodion. La hormona córticotropa atraviesa el filtro acompañada por la páncreotropa, quedando las demás detenidas por el filtro. La separación de la hormona córticotropa se hace calentando el ultrafiltrado a 75-80° durante 10 minutos, con lo que se destruye la hormona páncreotropa.

La ultrafiltración la verificamos con filtro Seitz, utilizando el filtro de colodion preparado como sigue: Una solución de colodion al 4 % en 2 partes de alcohol de 95° y uno de éter sulfúrico. En ella se impregnan papeles de filtro que se dejan secar al aire durante 10 minutos lavándoles en agua corriente

por un tiempo no menor de 20 minutos. Los filtros así preparados se conservan en agua destilada varios días.

El ultrafiltrado debe quedar totalmente exento de proteínas, ya que por la simple inyección de éstas se produce hipertrofia suprarrenal en el ratón. El ultrafiltrado se reduce a la mitad de su volumen por evaporación en el vacío y se conserva en nevera hasta el momento de su utilización, inyectándose subcutáneamente a ratones, a ser posible machos, de 10 a 12 gramos de peso durante 4 días consecutivos. Al quinto día se le sacrifica y se procede inmediatamente a la extracción de las cápsulas suprarrenales, lo que debe hacerse mediante una cuidadosa disección, conservándolos a continuación en formol al 5 % hasta el momento de pesarlas. La pesada la verificamos con una microbalanza de torsión sensible al $\frac{1}{4}$ de mgr., con lo que la operación se realiza con más rapidez. Las cápsulas se secan previamente con papel de filtro. El índice de JORES se determina por el cociente :

$$\frac{\text{Peso de las glándulas en miligramos}}{\text{Peso del animal en gramos}} \times 100.$$

JORES ha asignado como índice normal valores comprendidos entre 18-22 ; valores superiores deben interpretarse como un aumento de la hormona córticotropa. En los casos estudiados procedemos al análisis histológico de las cápsulas que confirma si existe hipertrofia, lo que se revela por un aumento de las zonas glomerular y fasciculada, especialmente de la última.

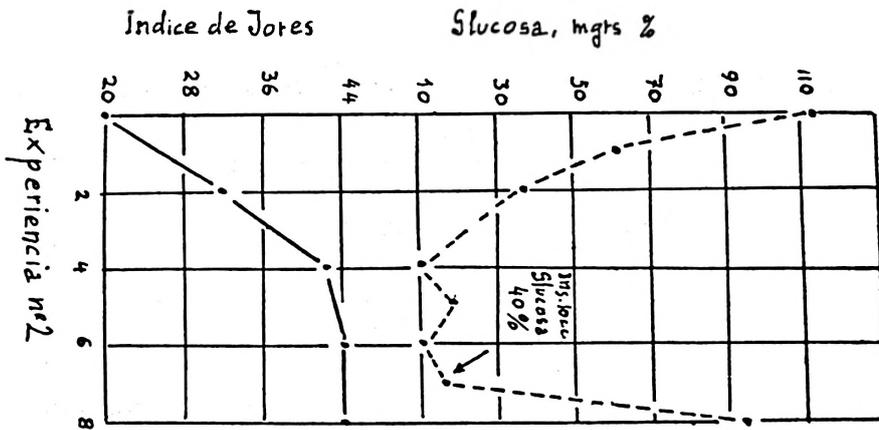
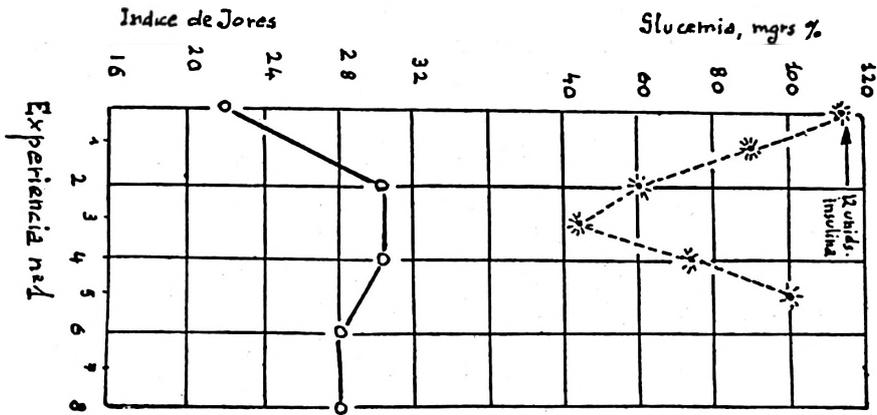
Las determinaciones de glucemia las hacemos por el método de HAGEDORN-HENSEN.

Experiencias realizadas

Perro núm. 1. Peso : 7.500 grs. En ayunas desde 24 horas antes. Extracciones de sangre para hormona córticotropa cada dos horas y para glucemia cada hora. Se inyectan 12 unidades de insulina Leo. El animal se mantiene despierto. La glucemia desciende a 46 mgr. a las 2 horas y media, recuperando su valor normal a las 5 horas. Índice de JORES asciende desde su valor normal 22 a 31 a las 2 horas, descendiendo después

lentamente, pues se mantiene a las 8 horas con un valor de 28.

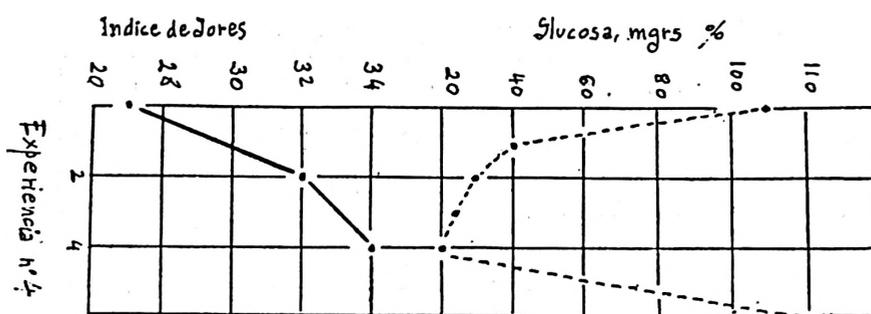
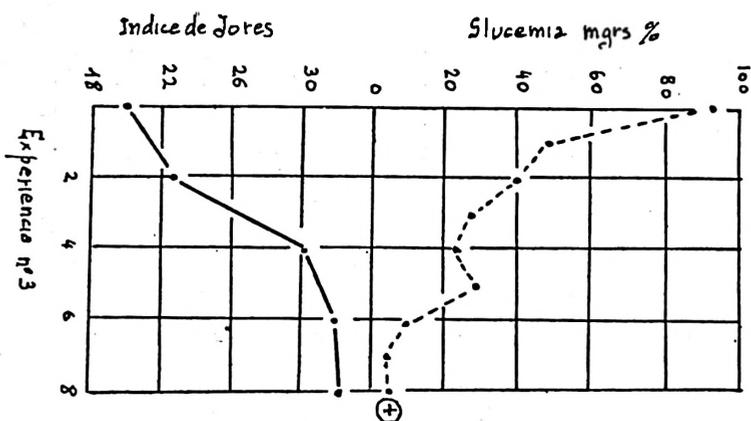
Perro núm. 2. Peso: 8.200 grs. En ayunas desde 24 horas antes. Extracciones de sangre para hormona córticotropa cada 2 horas y para glucemia de hora en hora. Se inyectan 35 U. de insulina Leo. A las 2 horas y media se inicia el coma con glucemia de 35 mgrs.; a partir de este momento



se inician ataques convulsivos. El coma se hace profundo y se prolonga durante 2 horas sin administrarle glucosa. La glucemia descende hasta 12 mgrs. a las 4 horas, manteniéndose a este nivel aproximadamente durante el tiempo que dura el coma. A las 6 horas y media inyección intravenosa de 15 cen-

tímetros cúbicos de glucosa al 40 %. El animal se recupera rápidamente, saliendo del coma. Índice de JORES asciende lentamente desde su valor normal 20 a 42, manteniéndose con este valor aproximadamente hasta las 8 horas cuando el animal está completamente recuperado.

Perro núm. 3. Peso: 5.800 grs. En ayunas desde las 24 horas antes. Extracción de sangre para hormona córticotropa cada dos horas y para glucemia de hora en hora. Inyección subcutánea de 55 U. de insulina Leo. A las 2 horas y media



semicomatoso, con hipotonía intensa con un valor de glucemia de 28 mgrs. A las 4 horas coma profundo con convulsiones. Valor de glucemia: 20 mgrs. A las 6 horas valor de glucemia: 17 mgrs. El animal muere a las 9 horas de iniciarse el coma. No se le inyectó glucosa. Índice de JORES: valor normal 20. A las 4 horas asciende a 30 y a las 6 a 32, manteniéndose con este valor hasta el final.

Perro núm. 4. Peso : 9.600 grs. En ayunas desde 24 horas antes. Extracción de sangre cada 2 horas para hormona córticotropa y cada hora para glucemia. Inyección de 35 unidades Leo. Coma a las 3 horas, con glucemia de 24 mgrs. A las 4 horas 20 mgrs., a las 5 inyección de 15 c. c. de glucosa al 40 %. El coma desaparece rápidamente. Durante el curso del coma, que fué breve, se observan frecuentes mioclonias, interrumpidas por dos accesos convulsivos. Índice de JORES : 22. A las 2 horas 32 y a las 4 horas 34.

Consideraciones sobre los resultados obtenidos

De los resultados obtenidos en estas experiencias en 4 perros, resulta que en todos ellos existe un aumento bien comprobable de hormona córticotropa en sangre después de la inyección de insulina revelable por el método de JORES y controlada además por el análisis histológico. El incremento de hormona córticotropa sigue en general un curso paralelo al de la glucemia, especialmente manifiesto en los perros números 2 y 3.

Ante estos resultados podemos pensar que por la acción de la insulina aumenta la secreción de hormona córticotropa, que a su vez intensificaría la secreción de córticoesterona por la corteza suprarrenal, hormona a la que asignan KOEHLER y FLECKENSTEIN, según indicamos antes, un papel esencial en el aprovechamiento de la glucosa.

Ante estos resultados ¿podemos pensar que el descenso de la glucemia sea el estímulo principal para la secreción de la hormona córticotropa? Aunque las experiencias demuestran la existencia de un cierto paralelismo entre el descenso de la glucemia y el incremento del índice de JORES, creemos que estas investigaciones no son suficientes para poder hacer esta afirmación, siendo necesario continuarlas y completarlas en el mismo sentido que lo hizo LUCKE para su hormona contra-insular. Lo que sí admitimos es que por la inyección de insulina en fuertes dosis se origina una descarga de hormona córticotropa, hecho que coincide con los hallazgos anteriores de BARTELHEIMER y CABEZAS, así como los de uno de nosotros en el hombre, si bien los dos primeros autores hicieron su experimentación en el hombre empleando pequeñas dosis de

insulina, sin provocar el coma, por lo que los resultados no son, a nuestro juicio, tan demostrativos como los obtenidos por nosotros.

Conclusiones

1.^a Se estudia la concentración de hormona córticotropa en sangre con la técnica propuesta por JORES (hipertrofia de las suprarrenales en el ratón blanco) después de la inyección de insulina en dosis variables, y suficientes para provocar el coma en 3 animales, comprobando en todos los casos un aumento del índice de JORES.

2.^a El aumento de hormona córticotropa revelable por aumento de dicho índice, es proporcional al descenso de la glucemia (experiencias 2 y 3), manteniéndose elevado el índice aunque la glucemia recupere su valor normal (experiencias 1, 2 y 4).

3.^a Se hacen algunas consideraciones acerca de la manera de orientar nuevas investigaciones en este sentido.

Résumé

Nous étudions la concentration de l'hormone corticothrope dans le sang avec la technique proposée par Jores (hypertrophie des suprarrenales chez le rat blanc). Après l'injection de l'insuline dans les doses variables et suffisantes pour provoquer le coma dans trois animaux, trouvant dans tous les cas une augmentation de l'index de Jores. L'augmentation d'hormone corticothrope décelée par l'augmentation du dit index, est proportionnelle au descens de la glucemie dans quelques cas, mais se maintenant l'index élevé, quoique la glucemie arrive à récupérer sa valcure normale dans d'autres cas.

L'on expose quelques considerations sur la manière d'orienter des nouvelles recherches dans ce sens.

Summary

We study the concentration of corticothrope hormone in blood by means of the Jores technique (suprakidney hypertrophie on the white mouse). After the insuline injection in variable and sufficient doses, in order to provocate the coma on three animals, finding in all cases an increase of Jores index. The increase of corticothrope hormone revelated by the increase of this index, is proportional to the diminution of glucemie in some one cases and showing a great

maintained index, although the glucemie reaches his own normal value, in some others.

We explained several considerations about the manner of orientate new investigations in this sense.

Zusammenfassung

Es wird mittels der von Jores vorgeschlagenen Technik (Hypertrophie der Nebenniere bei der weissen Maus) die Konzentration des kortikotropen Hormons im Blut untersucht. Nach der Einspritzung von Insulin in verschiedenen, aber genugenden Dosen, um ein bei 3 Tieren Koma zu verursachen, wurde in allen Fallen eine Zunahme des Jore'schen Koeffizients beobachtet.

Die Zunahme des kortikotropen Hormons die sich durch die Steigerung des genannten Koeffizients offenbart, steht in einer Reihe Fallen in direktem Verhaltnis zur Verminderung des Blutzuckers, in einer anderen dagegen bleibt der genannte Koeffizient hoch, trotzdem der Blutzucker zu seinem normalen Wert zuruckkehrt.

Es werden einige Möglichkeiten besprochen, um neue Untersuchungen in diesem Sinne zu machen.

Bibliografía

- ANSELMINO y HOFFMANN. — Die Wirkstoffe des Hypophysenvorderlappens. Springer, 1941. Berlin.
- ANSELMINO, HOFFMANN y HEROLD. — Klin. Wschr. 209 (1934).
- BARTELHEIMER. — Erg. inn. med. 59; 595 (1940).
- BARTELHEIMER. — Dtsch. med. Wschr. núms. 37 y 39 (1941).
- BARTELHEIMER y CABEZAS. — Klin. Wschr. 670 (1942).
- BARTELHEIMER y CABEZAS. — Klin. Wschr. 322 (1942).
- BOMSKOW. — Methodik der Hormonforschung. B. II 905 (1939).
- FERNÁNDEZ DE LA CALLE, F. — Comportamiento de las glándulas suprarrenales e hipófisis en los enfermos sometidos a tratamientos insulínico y convulsivante por electroshock. Tesis doctoral. Año 1944). Gaceta Médica Española.
- JORES. — Klinische Endokrinologie. Springer 1941.
- KOEHLER y FLECKENSTEIN. — Dtsch Arch. Klin. Med. 189-513 (1942).
- KOEHLER y FLECKENSTEIN. — Dtsch Arch. Klin. Med. 538 (1943).
- ROMO ALDAMA. — Influencia de la desoxicorticosterona sobre el coma insulínico. Medicina (1944).

