

La influencia de la insulina sobre el metabolismo proteico en la diabetes grave (*)

POR

R. CARRASCO FORMIGUERA

Es debatida la cuestión de si los trastornos, o cuando menos algunos de los trastornos, del metabolismo proteico y de otras funciones fisiológicas que se observan en los casos de diabetes grave, constituyen perturbaciones autóctonas, dependientes tan sólo de la que sea la causa primera de la diabetes, o son simples consecuencias secundarias y lógicas del trastorno del metabolismo de los hidratos de carbono.

No pretendo hacer en este lugar un estudio completo de esta cuestión; pero es mi opinión que, a la luz de nuestros conocimientos actuales, todos los trastornos metabólicos que se observan en la diabetes grave y que guardan relación con la misma, son explicables como consecuencia de un trastorno fundamental, que es la disminución de la capacidad de realizar normalmente el metabolismo de la glucosa. Aceptando esta opinión como hipótesis de trabajo, es lógico esperar que toda modificación en sentido favorable de la capacidad metabólica para la glucosa se traduzca en una mejoría de los demás trastornos que son consecuencia de la insuficiencia de esta capacidad. Todos los hechos conocidos acerca de la influencia de la

(*) Los hechos expuestos en el presente trabajo han sido comunicados a la "Societat de Biologia de Barcelona", sesión del 17 de enero de 1924.

insulina sobre los diversos trastornos diabéticos apoyan esta manera de ver y son explicables dentro de esta hipótesis.

Tan sólido me parece este punto de vista, que, al recoger, en el curso de mi experiencia clínica con la insulina, observaciones relativas a puntos que han sido hasta ahora poco comentados, como son, por ejemplo, la influencia del nuevo medicamento sobre el metabolismo nitrogenado y sobre la función menstrual perturbada, los resultados favorables que he observado me han parecido tan lógicos y naturales, que hasta ahora no se me ocurrió que merecieran una mención especial y pública. Sin embargo, es la verdad que el que determinados hechos parezcan lógicos, a la luz de una hipótesis, por sólida que ésta sea, no significa que sean necesarios, y, por lo tanto, su constatación no carece de interés. En este caso concreto, hechos como los que son presentados en el presente trabajo, aparte de su interés intrínseco, es evidente que pueden contribuir a dar alguna luz sobre el valor clínico y sobre la significación fisiológica de la insulina. Así han de haberlo creído clínicos como Banting (1) y Joslin (2), cuando han estimado oportuno llamar la atención sobre hechos semejantes. Por estas razones, me decido ahora a dar cuenta de algunos de los que yo he observado.

El caso núm. 226 ha sido tratado en el "Sanatori per a diabètics"; pero los demás de que me ocupo en el presente trabajo lo han sido en clínicas quirúrgicas, o a base de visitas domiciliarias, y en mi consultorio, y de análisis realizados en mi laboratorio particular, con todas las limitaciones que esto representa; pero, de todas maneras, con precisión muy superior a la habitual en la práctica privada; en los casos en que la realización de las prescripciones dietéticas ha sido confiada a los mismos enfermos o a sus familias, se tiene toda la seguridad humanamente posible de que estas prescripciones han sido cumplidas con fidelidad. La composición de los regímenes no ha sido determinada experimentalmente por análisis personales de los alimentos, sino calculada a base de las tablas corrientes de composición porcentual de los mismos. La catabolia proteica ha sido calculada añadiendo un gramo que se atribuye a las heces, al nitrógeno urinario, el cual ha sido determinado por análisis personales y admitiendo que a 16 grs. del nitrógeno total eliminado, así computado, corresponden 100 grs. de proteínas catabolizadas. No

(1) BANTING: *Comunicación al Congreso Internacional de Fisiología de Edimburgo*, 1923.

(2) JOSLIN: *The Treatment of Diabetes Mellitus*, tercera edición, Filadelfia y Nueva York, 1923.

se pretende exagerar el valor de todos estos cálculos; pero, con todas las reservas del caso, me parece justificado el alcance que se da a las cifras así obtenidas (*).

Caso núm. 60. — A. R., treinta y cuatro años; obrera. Las primeras manifestaciones clínicas de la diabetes fueron advertidas durante el verano de 1922; por septiembre, eran ya muy intensas, y en enero de 1923, llega a un grado de extenuación extraordinaria, habiendo pasado de 64 kilos, que pesaba la primavera anterior, a unos 44. El tratamiento dietético, empezado en enero de 1923, detiene la marcha rápidamente progresiva de la enfermedad y mejora el estado general de la enferma. Las cifras correspondientes a un período de varios días, son promedios redondeados de varias cifras. El cálculo de estos promedios se ha creído justificado tan sólo cuando las cifras correspondientes eran muy próximas entre sí, correspondiendo a una estabilización del metabolismo.

(*) De los diversos casos de que doy cuenta publico tan sólo los datos que creo de mayor interés en relación con el tema del presente trabajo. Los datos referentes a régimen y dosis de insulina deben ser considerados como simple exposición de hechos, cuya mayor o menor oportunidad no se trata de discutir en la presente ocasión. Las unidades de insulina a que se hace referencia son las clínicas o pequeñas.

CUADRO I

FECHA	21 a 26 III	27 III a 3 IV	3 a 14 IV	14 a 17 IV	18 IV	19 IV	20 IV	21 IV	22 IV	23 IV	24 a 27 IV	28 IV	29 y 30 IV	1 a 4 V
Proteínas del régimen..	56	61	61	61	55	61	61	61	61	61	61	61	61	61
Grasas id.	103	103	103	103	54	103	103	103	103	103	103	103	103	103
Hidratos de carbono id.	21	62	62	62	51	62	62	62	62	62	62	62	62	62
Insulina en unidades. . .	0	0	0	0	15	15	15	0	20	0	0	0	0	0
Glucosuria en gramos .	2,74	aumenta	aumenta	40	26	12,25	2,06	35,5	15,5	38,6	aumenta	49,6	disminuye	38
Nitrógeno urinario en gramos	8,15	aumenta	10,2	10,2	6,3		7,15	7,5		8,15	aumenta			9,1
Proteínas catabolizadas en gramos	57	aumenta	70	70	46		51	55		57				63
Balance proteico en gramos de proteína.	-1		-9	-9	-11		+10	+8		+4				-2

En 26 de marzo, la enferma se hallaba en balance nitrogenado muy próximo al equilibrio y con glucosuria muy escasa, con un régimen lo más próximo a su capacidad metabólica que permitían las circunstancias. Desde el 27 de marzo, con objeto de dar algún valor experimental al próximo período de insulinoterapia, se establece un régimen marcadamente superior a la capacidad metabólica de la enferma. La glucosuria aumenta progresivamente, hasta estabilizarse, desde el día 14; la eliminación de nitrógeno aumentó asimismo, hasta estabilizarse, desde los primeros días de abril, alrededor de una cifra que corresponde a un balance proteico marcadamente negativo. El día 18 de abril, primer día de insulina, por causas accidentales, la ración alimenticia es incompleta, por lo cual no puede darse ningún valor especial a los datos urinarios de este día. En los días siguientes se ve que, con el mismo régimen con que el balance proteico había pasado de una situación próxima al equilibrio (obtenida con un régimen anterior) a un nivel marcadamente negativo, ahora, por la acción de la insulina, coincidiendo con un mayor aprovechamiento de la glucosa, el balance proteico se hace marcadamente positivo. Desde el día 23, suspendida la administración del medicamento, la glucosuria aumenta rápidamente, hasta alcanzar cifras superiores a la máxima anterior a la insulina; pero desciende nuevamente hasta cifras próximas a esta máxima anterior, como si se hubiera producido una descarga de una parte de la glucosa retenida durante la aplicación del medicamento; la eliminación de nitrógeno aumenta lentamente, hasta hacerse negativo el balance proteico; pero manteniéndose a un nivel más próximo al equilibrio que el anterior a la insulina, como si el metabolismo nitrogenado siguiera protegido, hasta cierto punto, por glucosa retenida desde el período insulínico. A partir del 5 de mayo, se cambió el régimen alimenticio.

Caso núm. 12. — P. C., cuarenta y ocho años; industrial. Diabético antiguo, bastante grave, cuidado por mí desde hace años. Se ha ido manteniendo en estado relativamente satisfactorio, sin dejar de atender sus ocupaciones, gracias a su escrupulosa fidelidad a las prescripciones dietéticas. Desde abril de 1923 le he aplicado insulina durante dos cortos períodos. Desde el 25 de septiembre, con el mismo objeto antes expuesto, se prescribe un régimen marcadamente superior a su capacidad metabólica; el día 30, parece que la glucosuria tiende todavía a aumentar, y el balance proteico, que ha ido empeorando, es marcadamente negativo. En 1 de octubre, se empieza un período insulínico. El día 2, coincidiendo con una mejoría del aprovechamiento de la glucosa, el balance proteico se ha hecho

marcadamente positivo. Las cifras más significativas de esta observación se hallan expuestas en el cuadro II.

CUADRO II

FECHA.....	25 IX	30 IX	1 X	2 X
Proteínas del régimen	85	85	85	85
Grasas id	166	166	166	166
Hidratos de carbono id.....	100	100	100	100
Insulina en unidades	0	0	40	30
Glucosuria en gramos.....		63	13.5	7
Nitrógeno urinario en gramos		15		12,1
Proteínas catabolizadas en gramos.....		100		82
Balance proteico en gramos de proteínas		- 15		+ 3

En la generalidad de mis casos de insulinoterapia, el plan terapéutico ha sido dispuesto teniendo en cuenta el bien del enfermo antes que el interés experimental, por lo cual, ya que el régimen anterior fuera inferior, o muy próximo a la capacidad metabólica del enfermo, cuando éste estaba ya a mi cuidado, ya que, al contrario, el régimen anterior fuese excesivamente inadecuado en los casos nuevos, el hecho es que, exceptuando los dos casos reseñados, la aplicación de la insulina ha coincidido siempre con una modificación del régimen, de manera que, de la mejoría que el tratamiento ha determinado en el metabolismo proteico, es difícil poner de manifiesto con evidencia la parte que corresponde precisamente al medicamento. Sin embargo, aun con estas reservas, son interesantes, en este sentido, observaciones como las siguientes:

Caso núm. 155. — J. V., cuarenta y dos años; industrial. Ignorando que sufriese diabetes, y sin que se hubiera advertido anteriormente otro trastorno atribuible a esta enfermedad que una impotencia de larga fecha, y a consecuencia de un rasguño, flemón difuso de la pierna derecha, con ocasión del cual es descubierta la glucosuria. Veo al enfermo el 6 de septiembre de 1923 con glucosuria y acetonuria muy intensas, a pesar de haber estado a dieta hídrica durante las veinticuatro horas. El flemón, que había sido incindido el día 5, es ampliamente dilatado el día 7, quedando denudada la su-

perficie de la pierna en cosa de tres cuartas partes. Por diversas razones no se va inmediatamente a la amputación, que se practica el día 20; el enfermo muere el día 22 de neumonía (sin glucosuria ni acetonuria). Algunos de los datos recogidos durante el tratamiento insulínico, son expuestos en el cuadro III.

CUADRO III

FECHA (septiembre 1923).	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
Proteínas del régimen.	3	0	0	1	4	5	9	11	51	51	51
Grasas id.	0	0	0	0	2	10	2	10	79	79	79
Hidratos de carbono id. ...	24	0	0	7	14	24	82	75	110	110	110
Insulina en unidades.	50	55	40	30	60	110	110	100	80	120	120
Glucosuria en gramos.	>50	12	16	8,2	5,5	6,8	0	0	5,6	12	9
Nitrógeno urinario en gramos.				21,5	15,4		8,4	9,6	8,9	10,5	9,7
Proteínas calabolizadas en gramos.				140	105		59	66	62	72	67
Balance proteico en gramos de proteínas.				-139	-58		-50	-55	-11	-21	-16

La catabolia proteica, que a pesar del ayuno precedente es tan intensa el día 9 (a consecuencia, probablemente, de la exacerbación del trastorno diabético y de la gravedad de la infección), coincidiendo con el aprovechamiento de ciertas cantidades de glucosa, obtenido con el auxilio de dosis enormes de insulina, disminuye considerablemente, hasta dar lugar, en combinación con el régimen que se estima oportuno en las circunstancias del caso, a un balance proteico, aunque negativo, mucho más favorable que lo que podían haber esperar las cifras del día 9, y que no parece que se hubiera podido conseguir sin el auxilio de la insulina.

Caso núm. 218. — S. G., treinta y seis años; obrero. Como el enfermo del caso anterior, estaba afecto de impotencia e ignoraba que fuese diabético, aunque presenta polidipsia y poliuria apreciables desde algunas semanas antes de sufrir una quemadura por sosa

cáustica en la pierna, a consecuencia de la cual se produjo un flemón difuso; éste evoluciona con extraordinaria torpidez, con ocasión de lo cual se diagnostica la diabetes. La glucosuria se muestra rebelde al tratamiento dietético y aun a una cura insulínica, instituidos por el médico de cabecera. La infección local y el estado general empeoran rápidamente. Veo al enfermo en junta y me encargo del tratamiento médico en la mañana del día 4 de enero de 1924. Glucosuria y acetonuria intensas, aliento aromático, respiración profunda, ligero embotamiento mental. Actualmente, final de febrero, el proceso local está en vías de franca curación y el estado general es muy satisfactorio. En el cuadro IV se exponen algunos de los datos recogidos.

CUADRO IV

FECHA.....	4 I	5 I	6 I	10 I	14 I	15 I	22 I	3 II	15 II
Proteínas del régimen.....	0	1	17	55	55	4	23	45	45
Grasas id.....	0	0	90	133	133	20	205	165	165
Hidratos de carbono id.....	0	12	119	81	81	28	61	80	80
Insulina en unidades.....	40	75	130	110	100	65	80	80	80
G lucosuria en gramos.....	10,8	2,2	6,3	indicios	7,7	indicios	indicios	indicios	0
Nitrógeno urinario en gramos....		12,5	11,9	9,1	11,2		3,5	4,4	3,5
Proteínas catabolizadas en gramos.....		84,5	81	65	76		27	34	28
Balace proteico en gramos de proteínas.....		- 83,5	- 64	- 8	- 21		- 4	+ 11	+ 17

En esta observación es particularmente manifiesta la dificultad de deslindar el papel que en la marcha del metabolismo proteico juegan cada uno de los diversos factores que probablemente influyen sobre el mismo: intensidad del trastorno diabético, gravedad de la infección, régimen alimenticio e insulina, y precisamente por esta razón, la incluyo en el presente trabajo. Sin embargo, teniendo en cuenta, además de los datos expuestos, las circunstancias clínicas del caso, parece indudable que sin la insulina, en primer lugar el en-

fermo hubiera muerto de coma diabético o de septicemia muy poco después del día 4 de enero, y, en segundo lugar, si hubiera seguido viviendo no habrían sido posibles, con los regímenes respectivos, balances proteicos tan poco desfavorables como los del 10 y 22 de enero y muchos menos balances positivos como los del mes de febrero.

Caso núm. 226. — J. B., veinte años, dependiente de comercio. Durante el verano de 1923 se advierten las primeras manifestaciones diabéticas, que son ya muy intensas en el otoño. Durante el mes de diciembre, episodio broncopulmonar, con fiebre intensa, después del cual, ya apirético, el enfermo queda postrado en cama, en estado de extenuación y demacración extremas y con polifagia, polidipsia, poliuria, glucosuria y acetonuria muy intensas. El médico de cabecera le somete a una cura insulínica sin resultado apreciable, con alimentación del tipo "antidiabético", tan corriente, muy abundante y principalmente grasoproteica. El día 17 de enero le veo en junta y me encargo del enfermo, que es trasladado al sanatorio. En el cuadro V se exponen algunos de los datos recogidos durante los nueve primeros días de su hospitalización:

CUADRO V

FECHA.....	17 I (*)	18	19	20	21	22	23	24	25
Proteínas del régimen	0	24	4	24	25	27	27	27	27
Grasa íd.....	0	202	202	202	202	202	202	202	202
Hidratos de carbono íd.....	0	66	66	66	75	87	87	87	87
Insulina en unidades	50	50	50	50	50	50	50	50	50
Glucosuria en gramos.....	115	1,15	indicios	indicios	0	indicios	0	0	0
Nitrógeno urinario en gramos...	15,1	5,56	5,07	3,33	3,05	2,38	2,5	1,74	2,37
Proteínas catabolizadas en gramos.....	100	41	38	27	25	21	22	17	21
Balance proteico en gramos de proteínas.....	-100	-17	-14	-3	± 0	+6	+5	+10	+6

(*) Tan sólo durante diez y seis horas. Durante las ocho horas anteriores, alimentación abundante y datos urinarios desconocidos.

Aunque la cantidad de proteínas ingerida durante los días anteriores al 17 de enero era muy considerable, a lo cual se debía precisamente la enorme azoturia de este enfermo, una catabolia de 100 gramos de proteínas en diez y seis horas de ayuno, que representa un minimum de 200 gramos diarios para los días anteriores, significa probablemente un balance proteico muy intensamente negativo, en relación con la rápida demacración del enfermo. La instauración de un régimen del tipo propuesto por Petren (1), extremadamente pobre en proteínas, moderadamente rico en hidratos de carbono, marcadamente rico en grasa, indudablemente juega un papel importante en la mejoría que se produce en el metabolismo proteico; pero parece, asimismo, fuera de duda que en el estado en que se halla el enfermo, sin el auxilio de la insulina, que administrada a dosis suficientes para el caso hizo aprovechar inmediatamente cantidades considerables de glucosa, el metabolismo nitrogenado no habría pasado con tal rapidez del estado catastrófico del día 17 (en que probablemente fué ya mejor que en los días anteriores) al equilibrio nitrogenado del día 21 y al balance proteico marcadamente positivo de los días siguientes. Digamos, de paso, que la mejoría del estado general de este enfermo ha sido particularmente aparatosa y que, ulteriormente, ha sido posible aumentar las proteínas y los hidratos de carbono del régimen, disminuyendo algo las grasas y disminuir la dosis de insulina, manteniéndose el enfermo sin glucosuria ni acetonuria y con glucemia normal.

De los hechos expuestos, por lo que se refiere a su significación clínica, se desprende claramente que la administración de insulina permite mejorar el balance proteico que pueda obtenerse con un régimen determinado, haciendo posible, ya sea obtener un balance positivo en casos en los que, sin el medicamento, este resultado no podría obtenerse con el mismo régimen y aun con cualquier otro régimen, ya sea, cuando menos, reducir considerablemente el desequilibrio del balance negativo que, sin el medicamento, se obtendría con el régimen empleado.

En los casos de diabetes gravísima, sin complicaciones especiales, en que el enfermo está abocado o ha llegado a una demacración extrema es posible, como ya es sabido, detener este proceso de demacración y aún hacer recobrar al enfermo peso, no tan sólo en forma de grasa, sino en forma de sustancias nitrogenadas. En los casos de complicaciones infecciosas, en que al desmoronamiento metabólico directamente debido a la diabetes se añade y combina la exacerbación de la

catabolia proteica determinada por la infección, esta acción protectora de la insulina sobre el metabolismo nitrogenado puede tener un valor excepcional evitando la caquexia, conservando las fuerzas del enfermo y probablemente favoreciendo su capacidad de resistencia al proceso infeccioso.

Desde este, como desde cualquiera otro punto de vista, el máximo beneficio que pueda conseguirse de la insulina no se obtiene por el solo hecho de aplicar el medicamento, como muchos médicos parecen creer todavía, si no se atiende debidamente a los demás factores que influyen sobre el metabolismo y particularmente al régimen alimenticio que, aparte de la administración de la insulina, es el único sobre el que el médico puede ejercer completo dominio y del cual tiene, por lo tanto, absoluta responsabilidad. Recuérdese, por ejemplo, que en los casos núm. 218 y núm. 226 entre los reseñados, como en algún otro de mi serie insulínica, algunos días antes de obtenerse los resultados de que se da cuenta, cuando la gravedad de la infección en un caso y la del desmoronamiento metabólico en el otro no eran todavía tan intensas como llegaron a serlo, y era más fácil, por lo tanto, la obtención de resultados satisfactorios, el tratamiento insulínico había sido ensayado sin éxito y aun con empeoramiento del enfermo, por otros colegas que, con seguridad, no acertaron a combinar debidamente la dosis y distribución del medicamento con la alimentación más oportuna.

Al tratar de interpretar las variaciones del metabolismo proteico bajo la acción de la insulina, no debe olvidarse, en cada caso concreto, que además del medicamento y de la alimentación influyen sobre dicho metabolismo otros factores, como son, por ejemplo, la gravedad intrínseca del trastorno diabético y la gravedad de la infección o del hipertiroidismo, cuando existe alguno de estos trastornos que varían de un caso a otro y en un mismo caso pueden variar también de uno a otro momento.

Por lo que hace a la significación fisiológica de los hechos reseñados, no ofrecen éstos base suficiente para decidir si el medicamento o la hormona pancreática, si así quiere llamársele, ejerce una acción directa sobre el metabolismo proteico o si la protección sobre este metabolismo es ejercida, no directamente por la insulina, sino por la glucosa, que es aprovechada en mayor cantidad gracias al medicamento, y por la grasa, cuyo aprovechamiento mejora también probablemente como consecuencia del mejor aprovechamiento de la glucosa. Esta segunda me parece la hipótesis más verosímil, y si los he-

chos expuestós en el presente trabajo no pueden considerarse como su demostración palmaria, no tan sólo no la contradicen, sino que, al contrario, son perfectamente explicados por la misma.

(1) PETREN: *Acta medica Scandinavica*, 1922, supl. III, p. 112.

Publicado en ARCHIVOS DE ENDOCRINOLOGÍA
Y NUTRICIÓN, Madrid, tomo I, 1924, pág. 129.