

El cociente respiratorio del perro despancreatizado y su interpretación

por

L. Hédon

Profesor de Fisiología de la Facultad de Medicina de Montpellier

El cociente respiratorio, o relación entre el volumen de gas carbónico exhalado y el de oxígeno consumido por un animal, puede (y es una noción clásica después de PFLÜGER) darnos a conocer la naturaleza de las sustancias que son oxidadas en el organismo.

Si las combustiones respiratorias se verificaran exclusivamente a expensas de los hidratos de carbono, la relación CO_2/O_2 sería igual a la unidad; bajaría cerca de 0'71 en el caso de una combustión exclusiva de grasas; en fin, su valor sería de 0'81 si las proteínas solamente fuesen quemadas. En realidad, el organismo utiliza raramente y aun probablemente jamás, una sola categoría de combustibles para satisfacer sus necesidades energéticas. Es lo más a menudo una mezcla en proporciones variables de los tres principios inmediatos, o al menos de dos de entre ellos, que es utilizada, de tal manera que el C. R. toma un valor intermedio entre los dos extremos. En ayunas, 24 horas después de la última comida, es generalmente igual a 0'75, lo que quiere decir una participación de 15 % de proteínas, 10 % de hidratos de carbono, y 75 % de grasas en la reposición del gasto de energía. Estas proporciones se dejan fácilmente calcular en el sujeto normal, si se han

medido con precisión los cambios gaseosos respiratorios de un largo período (varias horas) y la excreción nitrogenada correspondiente.

Pero en ciertas circunstancias, el C. R. no es ya el simple reflejo del catabolismo y explica fenómenos de anabolismo más complejos. Se sabe que una alimentación muy rica en hidratos de carbono provoca el aumento de peso. En estos casos, sustancias ricas en oxígeno, tales como azúcares y el almidón, originan en el organismo las grasas de reserva, sustancias pobres en oxígeno. La resultante de la operación se salda por la liberación de una cierta cantidad de O_2 que puede servir para oxidaciones, y así un animal abundantemente alimentado de hidratos de carbono puede presentar durante la fase de absorción digestiva un C. R. superior a la unidad, alcanzando 1, 3 y hasta 1'5, pues ha podido reducir su consumo de oxígeno del aire exterior.

Inversamente, se ha preguntado si, durante el ayuno prolongado, las grasas de reserva no podían, por fijación de una importante cantidad de O_2 , sin formación correspondiente de CO_2 , dar origen a hidratos de carbono. En este caso el C. R. podría descender fuertemente y ser inferior al cociente de combustión de las

grasas (0,71). En la marmota en hibernación, por ejemplo, VALENTIN ha observado C. R. cercanos a 0'3. Pero experiencias más recientes no han confirmado la realidad de tales cifras y se puede poner en duda la exactitud de todas las medidas de cambios gaseosos en los cuales han sido encontrados cocientes respiratorios notablemente inferiores a 0'7, tanto que en la hora actual, la síntesis de los hidratos de carbono originada por los ácidos grasos no puede considerarse como demostrada. Ciertos fisiólogos, KROGH y LINDHARD, MACLEOD, GEELMUYDEN, la consideran como admisible, pero para otros no lo es, y entre éstos GRAHAM LUSK, quien hasta la víspera de su muerte reciente, ha combatido esta concepción con una gran energía y un espíritu crítico agudo sostenido por una vasta erudición que es justo reconocer.

En fin, si se quiere dar al C. R. un verdadero valor de análisis del metabolismo, hay causas de error de las cuales hay que preservarse con una gran atención y sobre las cuales ha insistido DAUTREBANDE, no sin alguna exageración. Si, por ejemplo, la ventilación pulmonar está perturbada, como puede producirse cuando las medidas de cambios gaseosos son practicadas con aparatos respiratorios mal establecidos, puede haber retención momentánea de CO_2 , o por el contrario, eliminación exagerada de este gas (*blowing off*); en el primer caso resultaría un descenso, en el segundo una elevación de C. R., fenómenos sin relación con la naturaleza real de las combustiones.

De aquí, el poco valor de las medidas de intercambios gaseosos de poca duración, a menos que no sean llevadas a cabo de una manera irreprochable desde el punto de vista técnico. Por el contrario, cuando el sujeto está encerrado durante

varias horas en una habitación respiratoria suficientemente ventilada o bastante espaciosa para evitar la acumulación de una gran cantidad de gas carbónico, el C. R. es el mejor testigo que poseemos de las oxidaciones de los tejidos.

El recuerdo de estas nociones generales era necesario para esclarecer lo que va a seguir.

Consideraciones teóricas sobre el C. R. en la diabetes.

En el diabético, la eliminación del azúcar y de los cuerpos cetónicos por la orina complica el análisis del metabolismo mediante la medida de los intercambios respiratorios.

Dejando a un lado los períodos de absorción digestiva en los que este análisis es demasiado incierto, no nos ocupemos más que de la naturaleza de las combustiones en ayunas, y miremos de establecer una cifra teórica del catabolismo.

Admitamos provisionalmente que un organismo atacado de diabetes de intensidad máxima ha perdido la facultad de utilizar el azúcar y se ha despojado rápidamente de toda reserva de glucógeno hepático. El azúcar que continúa siendo excretado en estas condiciones, no puede provenir más que de las proteínas de los tejidos y de las grasas de reserva, pues el glucógeno muscular se muestra particularmente resistente.

La albúmina puede originar (el hecho está bien demostrado), importantes cantidades de azúcar. En este caso, toda fracción de molécula que habría sido normalmente oxidada bajo forma de hidratos de carbono, dando un cociente respiratorio igual a la unidad, escapa a la combustión, y el resto de esta molécula no puede dar quemándose más que un C. R.

bajo, y tanto más bajo cuanto la transformación de la albúmina en azúcar habrá sido más elevada.

Por otra parte, al lado de la eliminación de la glucosa, hay que tener en cuenta la excreción de cuerpos cetónicos, residuos anormales incompletamente oxidados, cuyo cociente de combustión es elevado (ácido b-oxibutírico = 0'88; ácido diacético = 1; acetona = 0'75). Si se hace derivar estas substancias de la molécula de las grasas, resulta que esta última se quemará en el organismo, no con el C. R. normal de 0'71, sino con un cociente inferior, tanto más bajo cuanto más importante habrá sido la excreción de los cuerpos cetónicos.

MAGNUS-LÉVY calcula que por una consumación de 150 grs. de albúmina y de 250 grs. de grasas con pérdida de 90 grs. de azúcar y de 40 grs. de cuerpos cetónicos por 24 horas, el C. R. debería descender a 0,68.

Si se acepta, pues, la hipótesis que en la diabetes de intensidad máxima, el organismo es totalmente incapaz de utilizar el azúcar, hay que esperar a encontrar un C. R. bajo, alrededor de 0,70, o quizá inferior a este valor. De todas maneras esta hipótesis tropieza con ciertas objeciones y concuerda mal con lo que ya sabemos actualmente acerca de los fenómenos químicos en la contracción muscular. Es muy probable que, hasta en la diabetes más grave, una cierta cantidad de azúcar sea quemado, si bien los cálculos teóricos no pueden representar más que una cifra global, no teniendo ninguna cuenta de los procesos químicos intermedios, ciertamente muy copmlejos, que caracterizan el metabolismo del diabético.

Sea lo que sea, si una parte del azúcar formado a expensas de las proteínas o de las grasas es utilizado, esto no varía en

nada los cálculos. Que los ácidos grasos sean oxidados en totalidad hasta últimos términos: CO^2 y H^2O , o que sufran una transformación en hidratos de carbono quemados a su vez, el resultado es el mismo para los intercambios gaseosos de un largo período. Se puede admitir que la formación de azúcar a expensas de los ácidos grasos, de una parte, y la combustión del azúcar formado, de otra parte, son 2 procesos que evolucionan *pari passu*. El primero ocasionaría por sí solo un fuerte descenso en el C. R., pero sería exactamente compensado por el segundo, cuyo efecto es inverso, y el resultado final sería un C. R. igual de la combustión de las grasas.

En resumen, cualquiera que sea la teoría patogénica de la diabetes que se adopte, la de la no consumación o la de la hiperproducción de azúcar, es de prever que el C. R. de ayuno del diabético *debe ser* necesariamente bajo, siempre que se trate de un caso de diabetes de máxima gravedad, en la cual las reservas de hidratos de carbono no desempeñan más que un papel accesorio o aun nulo en el metabolismo.

¿Tales previsiones son confirmadas por la experiencia?

El cociente respiratorio en la diabetes pancreática experimental.

Así como en el hombre, hasta en la diabetes más grave, no se puede estar seguro de que la secreción de la insulina esté totalmente abolida, en el perro despancreatizado, cuando la extirpación de la glándula es rigurosamente total, el déficit de insulina es absoluto, pues ningún órgano vicariante substituye al páncreas para mejorar el metabolismo de los hidratos de carbono, ni a la larga, como lo han

probado las experiencias de E. HÉDON, las de MACLEOD, las de sus colaboradores, las de PENAU y SIMONNET. Es en el perro donde la interpretación del C. R. presenta la menor complejidad.

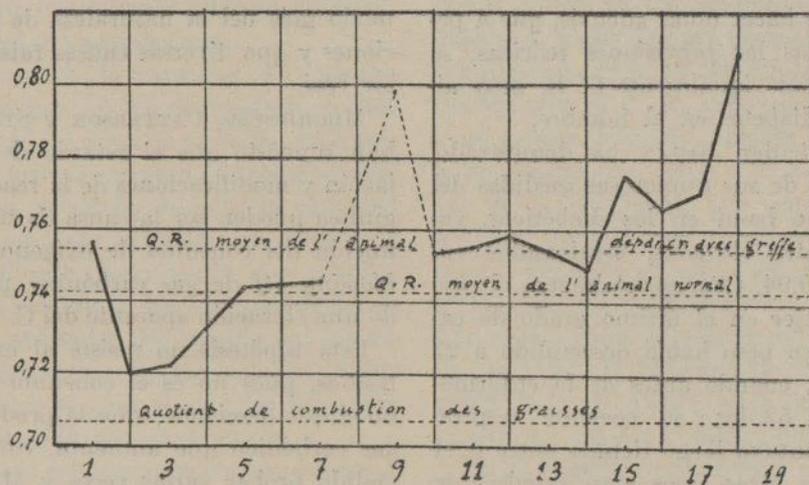
Si se estudia la manera cómo evolucionan los intercambios gaseosos respiratorios desde el momento en que la diabetes es manifiesta hasta la fase de caquexia premortal, se observa que el C. R. tiene tendencia a elevarse progresivamente.

Para que este hecho tenga una significación, es necesario experimentarlo en un animal presentando una diabetes limpia de toda complicación. Es posible realizar-

solo tiempo y suprimiendo después las inyecciones de la hormona cuando la cicatrización está terminada.

Estos dos métodos permiten obtener animales que están en perfecta salud en el momento de provocar en ellos un estado diabético. La evolución de la enfermedad es entonces constante en su forma y su duración, que es de 3 a 4 semanas, produciéndose la muerte por consunción, cuando el peso del cuerpo ha bajado próximamente a la mitad de su valor inicial.

Casi en seguida, después de la extirpación del injerto subcutáneo, o al cesar las inyecciones de insulina, y durante los 2 ó



lo de dos maneras: I) Preparando un perro despancreatizado con un injerto subcutáneo de una porción de la glándula, siguiendo la técnica de E. HÉDON; en este caso la diabetes está provocada por extirpación del injerto (operación benigna, extraperitoneal), después de unos 15 días o más, cuando la incisión de la laparotomía está completamente cicatrizada, y todo peligro de infección abdominal descartado. II) Tratando con insulina un perro totalmente despancreatizado en un

3 días que siguen, el C. R. desciende a los alrededores de 0,70. Desciende algunas veces hasta 0,68, lo que corresponde a un estado de acidosis. Pero esto no es más que un estado pasajero, y a partir del cuarto día se presenta la ascensión progresiva de la relación CO_2/O_2 , como lo indica la gráfica adjunta que resume las medidas hechas en un caso típico.

A partir del sexto día los valores normales son alcanzados, después sobrepasados, y, hecho más notable aún, en la fase

terminal de la caquexia, se observa una súbita ascensión del C. R. hasta valores muy elevados: 0,80 y hasta 0,90. Es posible que valores más altos pueden observarse, pero jamás han sido señalados. Por sorprendente que sea, esta elevación progresiva del C. R. durante el curso de la diabetes pancreática experimental debe considerarse con un hecho sólidamente establecido. Ha sido confirmada por MACLEOD y sus colaboradores, notablemente SOSKIN, según sus propias investigaciones.

Cocientes respiratorios elevados en la diabetes grave del hombre.

Hay que hacer notar además, que a pesar de todas las previsiones teóricas, se han observado igualmente C. R. muy altos en la diabetes en el hombre.

En particular JOSLIN ha demostrado, en el curso de sus numerosas medidas del metabolismo basal en los diabéticos, varios cocientes elevados, escalonados entre 0,84 y 0,94. Cita especialmente el caso de una mujer en el último grado de caquexia, cuyo peso había descendido a 27 kilogramos, cuando antes de la enfermedad pesaba 52 kg.; su cociente respiratorio se mantuvo largo tiempo entre 0,84 y 0,94. Los otros casos eran igualmente enfermos "in extremis", muy adelgazados y no presentando acidosis. La semejanza de estas observaciones con el comportamiento del perro despancreatizado en el período agónico es patente.

Ensayo de interpretación.

Ante estos hechos, uno se pregunta si el organismo diabético no ha conservado en gran parte la facultad de quemar el azúcar de origen endógeno. Las dos antiguas teorías en presencia, no consumación

o hiperproducción de azúcar, contienen sin duda una y otra una parte de verdad.

Parece cierto que la glucosa ingerida por el diabético es excretada sin ser oxidada, pues se encuentra cuantitativamente en la orina, y el C. R. no se eleva bajo su influencia; pero es por otra parte difícil de comprender cómo el C. R. del diabético puede llegar a ser superior al cociente de combustión de las proteínas si no se admite que los hidratos de carbono toman parte en los intercambios respiratorios.

Se puede objetar, es cierto, que los C. R. elevados observados durante la fase terminal de la diabetes no traducen de un modo más fiel la naturaleza de las oxidaciones y que diversas causas falsean el valor real.

MOORHOUSE, PATTERSON y STEPHENSON han supuesto que el retardo de la circulación y modificaciones de la reacción sanguínea pueden ser la causa de una disminución del consumo de oxígeno y de un *blowing off* de gas carbónico, produciendo una elevación aparente del C. R.

Esta hipótesis no resiste al examen de hechos, pues no es el consumo de oxígeno el que desciende, sino la producción de gas carbónico que aumenta, como yo he podido probar varias veces y MACLEOD y sus colaboradores han confirmado. En cuanto a un desplazamiento de CO² de sus combinaciones por el paso de productos ácidos en la sangre, nada permite señalarlo. Yo he podido constatar, en efecto, con mi colega CRISTOL, que la reserva alcalina, descendida en el período primordial de la diabetes, vuelve poco a poco a ser normal y no se modifica cuando el fenómeno de elevación súbita del C. R. se manifiesta.

En fin, podría suponerse con JOSLIN, que hay una utilización de los hidratos

de carbono formados a expensas de la molécula proteica, con retención de la fracción nitrogenada de esta molécula; pero hay apenas necesidad de hacer observar que esta suposición concuerda mal con el hecho de que los cocientes respiratorios muy elevados pueden persistir durante un tiempo bastante largo para que esta retención de nitrógeno pueda ser puesta en evidencia, lo que no es el caso.

En definitiva, ninguna de las objeciones que tenderían a hacer considerar el C. R. del organismo diabético *in extremis* como un falso testigo de las combustiones soporta la crítica, y está permitido buscar una explicación, admitiendo provisionalmente que aquella relación es la traducción fiel del metabolismo.

Basándose en la cantidad de oxígeno consumido por un perro totalmente despancreatizado y sobre la cantidad de nitrógeno y de azúcar excretado durante el mismo tiempo, se puede calcular la cantidad de CO_2 , que debe exhalarse en el período correspondiente, suponiendo que sólo las grasas de reserva y los cuerpos proteicos han sido utilizados. Se calcula así un cociente respiratorio teórico que es interesante comparar con el que ha sido realmente obtenido por experiencia.

Si se hace tal comparación, se comprueba que en el período primordial de la diabetes, los 2 valores concuerdan, desechados los errores de análisis, insignificantes. Pero, en una fase más avanzada de la enfermedad, una discordia creciente se manifiesta: el C. R. real es siempre más elevado que el C. R. calculado teóricamente, como si una cierta cantidad de hidratos de carbono tomasen parte en el metabolismo.

Es, sin embargo, difícil de admitir una recuperación de la facultad de utilizar azúcar totalmente perdido por la despancrea-

tización, puesto que sabemos que el déficit de insulina es totalmente definitivo.

De aquí que la realidad de una incapacidad glucolítica absoluta pueda ser puesta en duda. El C. R. podría representar, no solamente el resultado de las combustiones respiratorias, sino también ser la traducción de operaciones químicas complejas, síntesis por una parte, combustión por otra. Admitamos provisionalmente la hipótesis de una glucogenia a expensas de las grasas, con combustión normal del azúcar formado; ¿cuál sería la repercusión de este proceso sobre el C. R.? La formación de hidratos de carbono, sustancias ricas en O_2 a expensas de los ácidos grasos pobres en O_2 , ocasionaría un gran consumo de este gas, sin formación correspondiente de CO_2 , lo que tendería a bajar fuertemente el C. R. Pero por otra parte, si el azúcar formado quema, su cociente de combustión igual a 1, tiende a elevar el C. R. global, que quedaría igual a 0,71, cociente de combustión de las grasas, utilizado en este doble proceso. Un C. R. de 0,71 no significaría, pues, de ningún modo, que el organismo es incapaz de quemar los hidratos de carbono. Se puede decir lo mismo para las proteínas, contra lo que no se hacen objeciones.

Si el organismo diabético excreta azúcar en abundancia, nada puede afirmar que no se queme una cierta cantidad, quizá aun igual a la que utiliza un organismo normal. En este caso, la diabetes sería causada por una hiperproducción de azúcar, en consonancia con una disminución del poder glucolítico, pues se sabe que grandes cantidades de azúcar pueden ser suministradas a un animal normal sin provocar la glucosuria. La teoría de la hiperproducción y la teoría de la no consumación, contendrían una y otra parte de la verdad.

Tal hipótesis permitiría explicar el fenómeno de elevación progresiva del C. R. de la evolución de la diabetes, y su repentina ascensión terminal.

Al principio de la enfermedad, siendo las reservas de grasa intactas o poco menos, la gluconeogenia sería muy intensa y, paralelamente a ella, una parte del azúcar formado sería excretado, y la otra quemada. Después, poco a poco, disminuyendo las reservas, el proceso de gluconeogenia se atenuaría, y, si se supone un *décalage* durante la formación de azúcar y su combustión consecutiva, se puede comprender que el C. R. tiene tendencia a elevarse, pues la causa que tiende a mantenerlo a bajo nivel, pierde su importancia.

En la fase terminal, habiendo desaparecido totalmente las reservas de grasas, la gluconeogenia estaría parada, y así vemos, en este estado de la diabetes, lo más a menudo, una atenuación y también la desaparición de la glucosuria, al mismo tiempo que la glucemia vuelve a un valor normal. Cuando este fenómeno se verifica, el animal sólo tiene algunas horas de vida, y es en este momento que el C. R. alcanza los valores más altos. Estando suspendida o muy reducida la formación de azúcar, el animal no tiene como combustible a su disposición más que el azúcar en circulación, que no tarda en agotarse.

Tal explicación no descansa seguramente más que en bases bastante frágiles, pues es imposible comprobar directamente que una utilización del azúcar es posible cuando la glucosuria desaparece, aún en el estado final de la diabetes. En efecto, la glucosa ingerida en este momento es íntegramente excretada, y para conciliar este hecho con la hipótesis propuesta, habrá que admitir que el azúcar recientemente for-

mado está bajo una forma estereoquímica que lo vuelve utilizable, mientras que la glucosa ordinaria no lo es.

Sea lo que sea, ciertas experiencias que yo he hecho de nuevo en estos últimos tiempos, concuerdan bastante bien con la concepción que acabo de exponer. Si el C. R. es el resultado de dos procesos inversos que se contraponen: gluconeogenia a expensas de las grasas de una parte, combustión de azúcar formado por otra parte, hay que esperar a que el hecho de provocar una diabetes en un animal ya fuertemente adelgazado, no sea causa de la caída inicial del C. R. que se produce habitualmente.

Es esto lo que demuestra la experiencia. En un perro completamente despancreatizado pero aún portador de un fragmento subcutáneo de la glándula, la extirpación de este injerto provoca el descenso del C. R. de 0,75 a 0,71 aproximadamente, durante las 24 horas que siguen. Ocurre lo mismo después de suprimir súbitamente en las inyecciones de insulina a un perro completamente despancreatizado. Cuanto más grueso es el animal tanto más pronunciado es el descenso del C. R. Por el contrario, en un perro muy adelgazado, y no diabético gracias a un injerto subcutáneo de páncreas, la extirpación del injerto no modifica el valor del C. R.

Este hecho, que recientemente he observado, no tiene más valor que el de un argumento y no puede ser considerado como si tuviese el valor de una prueba. Otras experiencias son necesarias; están actualmente en marcha, pues este aspecto de la patogenia de la diabetes pancreática merece, por su importancia teórica, un estudio profundo.

BIBLIOGRAFIA

HÉDON, L.—Le quotient respiratoire et le métabolisme de base dans le diabète pancréatique expérimental (2.ème memoire). *Arch. Internat. Physiol.* 1926, XXVII, p. 254-303.

MACLEOD, J. J. R.—Diabetes as a physiological problem. *The Lancet*, 1930, CCXIX, p. 383.

SOSKIN, S., et CAMPBELL, W. R.—The utilization of Carbohydrate by totally depancreatized dogs receiving no insulin. 1929. XIII.ème Congrès International de Physiologie.

RESUM

Descriu l'autor una sèrie d'experiències i d'observacions efectuades en gossos despancreatitzats i en diabètics en la última fase de llur afecció; en relació amb llur coeficient respiratori arriba a les següents conclusions. Al començament de la malaltia amb les reserves de greix intactes la glucogènia seria molt intensa i part del sucre format seria excretat i una altra cremat. Després poc a poc al minvar les reserves ho fa també el procés de glucogènia si es suposa un decalatge durant la formació de sucre i la seva combustió, es comprèn que el C. R. tingui tendència a elevar-se ja que la causa que tendeix a mantenir-lo a un nivell baix perd importància. En la fase terminal, desaparegudes del tot les reserves de greix, la glucogènia estaria parada i per això en aquesta fase de la diabetis es veu sovint una desaparició de la glucosuria amb glucèmia normal, és en aquest moment que el C. R. té els més alts valors, ja que el sucre circulat és el sol combustible de què es disposa i que aviat s'agota al no ésser possible la seva reposició; com és de suposar es dona aquest fet, poques hores abans de la mort.

RESUMÉ

L'auteur décrit une série d'expériences et d'observations sur des chiens dont le pancréas avait été extirpé et sur des malades dans les dernières phases de leur maladie; en relation avec leur coefficient respiratoire, il arrive aux conclusions suivantes: Au commencement de la maladie quand les réserves de graisse sont intactes la glyconéogénie est très intense et une partie du sucre formée sera excrétée et une autre partie brûlée. Après, quand les réserves de graisse diminuent, le procès de Glyconéogénie diminue aussi. Le T. R. tend à s'élever du moment que la cause qui le maintient au niveau bas ait perdu importance. Dans la phase terminale, étant disparues les réserves de graisse, la Glyconéogénie est arrêtée, et pour cela dans cette phase du diabète on voit souvent la disparition de la glycosurie avec glycémie normale; c'est dans ce moment que le T. R. a les plus hautes valeurs puisque le sucre en circulation est le seul combustible disponible et que bientôt il se termine parcequ'il n'est pas possible de le renouveler. Ce fait se produit seulement quelques heures avant la mort.

SUMMARY

The author describes a series of experiments and observations carried out on dogs whose pancreas had been taken out and on diabetic patients in the last stages of their disease. In relation to their respiratory coefficient he comes to the following conclusions: At the commencement of the disease while the reserves of fat were intact the glucogenia was very intense and a part of the sugar formed was excreted and another part burned. Afterwards as the reserves decrease the glucogenia does so also. It is understandable that the C. R. tends to rise as the cause which should maintain it at a low level loses importance. In the last phase, when the reserves of fat have disappeared, glucogenia is stationary and therefore in this stage of diabetes we often see a disappearance of glucosuria with normal glucemia; in these times the C. R. shows the highest values since the circulating sugar is the only combustible, and this is soon used up as its renewal is not possible. As can be imagined this only takes place a few hours before death.