

Historia de la Endocrinología

Traducción

El papel de la hipófisis en el metabolismo de los hidratos de carbono y la diabetes

Bernardo A. Houssay

Cómo citar: Houssay BA. El papel de la hipófisis en el metabolismo de los hidratos de carbono y la diabetes. Traducido al español por Orlando Mejía Rivera. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2023;10(2):e807. <https://doi.org/10.53853/encr.10.2.807>

Recibido: 27/Febrero/2023

Aceptado: 24/Mayo/2023

Publicado: 19/junio/2023

Resumen

El 12 de diciembre de 1947, el galardonado Premio Nobel de Medicina, doctor Bernardo Houssay, pronunció su lectura titulada «El papel de la hipófisis en el metabolismo de los hidratos de carbono y la diabetes». En ella sintetizó sus investigaciones de varias décadas en las que demostró el efecto diabetogénico de la anterohipófisis, su relación con el metabolismo de los hidratos de carbono y su rol antagónico con la insulina pancreática.

Los diversos experimentos con sapos y perros se iniciaron en el año de 1929 y los últimos se realizaron en 1945. En esta serie de experimentos se resaltaron, entre otros, el efecto diabetogénico de los extractos hipofisarios, la aparición de gran sensibilidad a la insulina y su efecto hipoglicémico luego de la hipofisectomía; la aparición de resistencia a la insulina en sapos hipofisectomizados, luego de la inyección de extractos de la hipófisis anterior; la atenuación de síntomas y signos de diabetes mellitus en sapos y perros que estaban pancreatectomizados y a los cuales se les agregó una hipofisectomía.

Esta es la primera versión al español de la lectura Nobel de Houssay, autorizada por la Fundación Nobel.

Palabras clave: Bernardo Houssay, diabetes, anterohipófisis, insulina, hipofisectomía, Premio Nobel.

Nota sobre la traducción

Lectura del Nobel del 12 de diciembre de 1947. Título original: "The Role of the Hypophysis in Carbohydrate Metabolism and in Diabetes". Versión al español de Orlando Mejía Rivera (profesor titular de Medicina Interna y Humanidades Médicas, programa de Medicina, Universidad de Caldas). Traducción autorizada por la Fundación Nobel para la Revista Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo. Derechos reservados de © The Nobel Foundation 1947. Al tener derechos reservados, esta traducción no está cubierta por la licencia Creative Commons 4.0 BY-NC-ND que usa la revista en todos sus textos publicados.

About the translation

Nobel lecture of December 12, 1947. Original title: "The Role of the Hypophysis in Carbohydrate Metabolism and in Diabetes". Spanish version by Orlando Mejía Rivera (Full Professor of Internal Medicine and Medical Humanities, Medicine Program, University of Caldas). Translation authorized by the Nobel Foundation for the Revista Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo. Copyright © The Nobel Foundation 1947. As this translation is copyrighted, it is not covered by the Creative Commons 4.0 BY-NC-ND license used by the journal in all its published texts.

✉ **Correspondencia:** Orlando Mejía Rivera, Programa de Medicina, Facultad de Ciencias para la Salud, Universidad de Caldas, Manizales, Colombia. Correo-e: paracelso2001@yahoo.com

Abstract

On December 12, 1947, Dr. Bernardo Houssay, winner of the Nobel Prize in Medicine, gave a lecture entitled "The role of the hypophysis in carbohydrate metabolism and diabetes". In it, he summarized his research over several decades in which he demonstrated the diabetogenic effect of the anterohypophysis, its relationship with carbohydrate metabolism and its antagonistic role with pancreatic insulin.

The various experiments with toads and dogs began in 1929 and the last ones were carried out in 1945. This series of experiments highlighted, among others, the diabetogenic effect of hypophyseary extracts; the appearance of great sensitivity to insulin and its hypoglycemic effect after hypophysectomy; the appearance of insulin resistance in hypophysectomized toads after injection of extracts from the anterior hypophysis; the attenuation of symptoms and signs of diabetes mellitus in toads and dogs that were pancreatectomized and to which a hypophysectomy was added.

This is the first Spanish version of Houssay's Nobel lecture, authorized by the Nobel Foundation.

Keywords: Bernardo Houssay, Diabetes, Anterohypophysis, Insulin, Hypophysectomy, Nobel Prize.

Las sustancias nutritivas utilizadas en mayor cantidad por los mamíferos son los hidratos de carbono. Estos son ingeridos con los alimentos o producidos por el hígado, y luego de ser convertidos en glucosa son utilizados por todas las células del organismo, especialmente por los músculos, que constituyen casi la mitad de la masa corporal.

La producción y el consumo de hidratos de carbono están tan bien regulados que el nivel de azúcar en la sangre es constante; cualquier aumento o descenso accidental del azúcar en la sangre se compensa rápidamente. La invariabilidad del nivel de azúcar en sangre se mantiene mediante un mecanismo fisiológico complejo, un mecanismo homeostático del mismo orden que los que mantienen la temperatura corporal, la presión arterial o el ritmo cardíaco en niveles normales y controlan muchas otras funciones. El propio nivel de azúcar en sangre es un factor importante en muchos procesos químicos y fisiológicos.

El hígado es el órgano principal en la regulación del nivel de azúcar en la sangre. Si se extirpa el hígado se produce una hipoglucemia progresiva que lleva a la muerte. Tras una hepatectomía no es posible provocar hiperglucemia, sea cual sea el agente o procedimiento empleado, tanto si el animal era diabético como si no lo era antes de la extirpación del hígado. Tampoco es posible producir ninguna forma de diabetes en animales hepatectomizados. Por otra parte, cuando hay hiperglucemia el hígado disminuye o cesa la producción de azúcar y lo almacena.

La producción y el consumo de glucosa y, por tanto, el nivel de azúcar en la sangre, están controlados por un equilibrio endocrino funcional. Este mecanismo actúa sobre el hígado —órgano que produce y almacena glucosa— y sobre los tejidos consumidores de glucosa, por medio de hormonas que intervienen en los procesos químicos del metabolismo de los hidratos de carbono.

La secreción de cada órgano endocrino está controlada por un mecanismo fisiológico. Por ejemplo, el páncreas segrega insulina en cantidades adecuadas para mantener un nivel normal de azúcar en sangre, y el nivel de azúcar en sangre regula la cantidad de insulina segregada. Así, la hiperglucemia aumenta la secreción de insulina y la hipoglucemia la disminuye o la inhibe por completo. Esta regulación de la secreción de insulina se mantiene incluso cuando el páncreas se reduce quirúrgicamente a una séptima parte de su masa normal, o cuando además del páncreas intacto *in situ* se injertan otros cuatro en la circulación. En ambos casos, la glucemia se mantiene constantemente en un nivel normal. La inervación extrínseca del páncreas no es necesaria para la regulación de la secreción de insulina; la respuesta del páncreas desnervado a los cambios del azúcar en sangre solo difiere en pequeños detalles de la respuesta del páncreas normal.

No solo se regula la secreción de cada glándula en función de las necesidades orgánicas de cada momento, sino que también existe un equilibrio

entre las secreciones de las distintas glándulas. La glucemia y la producción y consumo de glucosa se mantienen dentro de unos límites normales, por lo que existe un equilibrio entre las glándulas de secreciones internas que reducen la glucemia (páncreas) y las que la elevan (anterohipófisis, suprarrenales, tiroides, etcétera).

En 1907, cuando era estudiante de medicina, me atrajo el estudio de la hipófisis porque la imagen microscópica mostraba actividad glandular y sus lesiones se acompañaban de graves alteraciones orgánicas, como acromegalia, enanismo, etcétera.

La frecuencia de glucosuria o diabetes en la acromegalia ha sido notificada en numerosas ocasiones; Atkinson la encontró en el 32,8 % de 817 casos de la enfermedad publicados hasta 1938. Además, los extractos del lóbulo posterior de la hipófisis producen efectos farmacológicos rápidos, entre ellos una hiperglucemia transitoria (Borchardt, 1908). Por lo tanto, se aceptaba comúnmente qué si la hipófisis desempeñaba un papel en el metabolismo de los hidratos de carbono, sería debido a la actividad de su lóbulo posterior.

Un año después del descubrimiento de la insulina se organizó en mi laboratorio un estudio sistemático de la influencia de las glándulas endocrinas en actividad. Con Magenta (1924–1927–1929) descubrí que los perros hipofisectomizados eran hipersensibles a la acción tóxica e hipoglucémica de la insulina. En 1925, encontré el mismo hecho en el sapo (con Mazzocco y Rietti); y en 1929, ayudado por la señorita Potick vi que la administración de pars distalis prevenía o corregía la hipersensibilidad a la insulina en sapos hipofisectomizados.

El siguiente paso consistió en la extirpación del páncreas en perros y sapos hipofisectomizados (con Biasotti en 1930). La extirpación de la hipófisis o de su *pars distalis* produjo una atenuación considerable de la gravedad de la diabetes pancreática. La inyección o implantación del lóbulo anterior de la hipófisis restablecía o incluso aumentaba la gravedad habitual de la diabetes.

Este trabajo, realizado en 1930, demostró que: (a) el lóbulo anterior de la hipófisis tiene un papel importante en el control fisiológico

del metabolismo; (b) la hipófisis es un factor que condiciona la gravedad de la diabetes; (c) la inyección del lóbulo anterior de la hipófisis tiene un efecto diabetógeno. Luego, se demostró también el efecto diabetógeno en perros con un páncreas quirúrgicamente reducido (Houssay, Biasotti, Di Benedetto y Rietti, 1932) o con un páncreas intacto (Evans et al., 1932). Se produjo una diabetes permanente mediante un tratamiento prolongado con el extracto del lóbulo anterior de la hipófisis en perros con un páncreas reducido (Houssay, Biasotti, Di Benedetto y Rietti, 1932) o intacto (Young, 1937).

Tras la hipofisectomía total, o la extirpación de la *pars distalis*, cuando se mantiene a los animales en ayunas, se produce con facilidad una hipoglucemia grave y a veces mortal. Estos animales también son muy sensibles a los agentes hipoglucemiantes, como la insulina y la flordizina. La hiperglucemia producida por la administración de adrenalina o glucosa es seguida en algunos casos por una intensa hipoglucemia y convulsiones. La inyección de pars distalis aumenta la resistencia a la insulina y a la flordizina. Este efecto ha sido denominado glucotrópico por Young (1936–1938).

El glucógeno hepático y muscular disminuye rápidamente en animales hipofisectomizados en ayunas. Las inyecciones hipofisarias inhiben esta disminución especialmente respecto al glucógeno muscular y esta acción se produce también en ausencia de las suprarrenales (Russell, Bennett); la movilización del glucógeno hepático por la insulina o la adrenalina es en algunas especies más lenta en los animales hipofisectomizados que en los normales.

La extirpación de la hipófisis, o de la *pars distalis*, atenúa notablemente la gravedad de la diabetes pancreática y flordizínica. Los perros pancreatectomizados hipofisectomizados muestran las siguientes diferencias con respecto a los perros pancreatectomizados: (a) sobreviven mucho tiempo, las heridas cicatrizan bien y las infecciones son menos frecuentes; (b) hay una pérdida de peso lenta y gradual; (c) la pérdida de nitrógeno es menos considerable; (d) la hiperglucemia y la glucosuria son menos marcadas y a veces están ausentes; el ayuno produce un descenso notable de la glucemia y una disminución de la glucosuria;

(e) se producen crisis hipoglucémicas espontáneas, generalmente debidas a la subalimentación o al ayuno, y hay hipersensibilidad a la insulina; f) las crisis hipoglucémicas pueden prevenirse con dietas ricas en hidratos de carbono o proteínas, pero no con grasas; la inyección de glucosa salva la vida del animal cuando ha caído en una crisis hipoglucémica; (g) hay poca disminución del glucógeno hepático y muscular si la diabetes no es grave, y en algunos casos se encuentran las mismas concentraciones que en los controles; (h) cuando se inyecta glucosa, sólo una parte de ella, y a veces ninguna, se excreta por la orina; (i) la curva de glucemia tras la administración de glucosa es intermedia entre las de los perros pancreatectomizados y los normales; (j) tras la administración de glucosa, se produce un aumento moderado del cociente respiratorio en algunos casos, pero no en todos; (k) el aumento de la cetonemia y la cetonuria es notablemente pequeño; (l) el aumento de la lipemia y la colesterolemia no es considerable; (m) el aumento de la tasa metabólica basal es menor que en los controles pancreatectomizados; (n) la relación D/N^{1*} en orina también es menor que en los controles.

Los animales pancreatectomizados hipofisectomizados utilizan más glucosa que los pancreatectomizados, pero menos que los animales normales. El consumo de proteínas no aumenta tanto como en los pancreatectomizados; la pequeña cantidad de cetonuria apunta a una disminución del consumo de grasas.

El efecto diabetógeno de la hipófisis se observó por primera vez en animales en los que se habían extirpado tanto la hipófisis como el páncreas. Más tarde, en 1937, se demostró en: (a) perros con el páncreas reducido quirúrgicamente (Houssay, Di Benedetto y Rietti); (b) conejos normales (Baumann y Marine); (c) cachorros normales.

Las inyecciones diarias de extracto antihipofisario provocan al cabo de dos o tres días un aumento de la glucemia y diabetes hipofisaria en perros y gatos. En el perro la glucemia se incrementa de lo normal a 150 a 300 mg por ciento; hay glucosuria; aumentan la cetonemia y la cetonuria; y hay poliuria y polidipsia. La inyección de glucosa va seguida de una curva de glucemia

típica de una diabetes y el cociente respiratorio no aumenta o aumenta muy poco. El animal se vuelve resistente a la insulina.

La hipófisis de todos los vertebrados tiene este efecto diabetógeno en animales de su propia especie y de otras especies. La *pars distalis* es responsable del efecto diabetógeno, el lóbulo posterior tiene poca actividad a este respecto. El principio activo diabetógeno se destruye rápidamente a temperatura ambiente, por lo que los extractos deben conservarse a una temperatura próxima a 0°C.

El principio activo es una proteína. Young ha obtenido un extracto concentrado, pero no ha sido preparado en forma pura, por lo que aún no es posible decir si se trata de una hormona hipofisaria separada, diferente de las ya conocidas. Se supone erróneamente que he descrito una hormona diabetógena. He descrito una propiedad, o un factor, o una acción diabetógena del extracto, sin haber dicho que este efecto se debía a una hormona diabetógena. La regulación del metabolismo de los carbohidratos es una función normal de la hipófisis, pero ciertamente la producción de diabetes no es una de sus funciones normales. No obstante, una hipófisis activa, incluso cuando funciona normalmente, aumenta la gravedad de la diabetes.

El efecto diabetógeno de la hipófisis depende del hígado. No se puede obtener en el sapo pancreatectomizado hipofisectomizado si se ha extirpado el hígado. La hepatectomía provoca un rápido descenso de la glucemia de los perros o sapos con una diabetes hipofisaria. Por otra parte, la destrucción del diencéfalo o la extirpación de todo el cerebro, o la extirpación de los riñones, las suprarrenales, la tiroides, los pulmones y todo el tubo digestivo no impiden el efecto diabetógeno.

En el sapo y en el perro, la adrenalectomía disminuye pero no suprime el efecto diabetógeno del extracto del lóbulo anterior, que puede obtenerse en perros adrenalectomizados, en los que se ha reducido quirúrgicamente el páncreas, y que se mantienen vivos mediante tratamiento con desoxicorticosterona y sal o incluso con cloruro sódico solo. Los experimentos de Long demuestran que la hormona adrenocorticotrófica de la hipófisis, al liberar hormonas corticoadrenales,

¹ * Relación dextrosa/nitrógeno (nota del traductor).

participa en el efecto diabetógeno; pero mis propios experimentos demuestran que existe una acción diabetógena hipofisaria que tiene lugar cuando no hay glándulas suprarrenales.

Existen factores pancreáticos y extrapancreáticos en la producción de la diabetes hipofisaria.

Extrapancreáticos: los factores se demuestran por: (1) el efecto diabetógeno obtenido en animales hipofisectomizados pancreatectomizados; (2) el aumento de la gravedad de la diabetes en perros pancreatectomizados tratados con extracto anterohipofisario; (3) el aumento de la resistencia a la insulina que precede y acompaña a la diabetes hipofisaria; (4) el hecho de que la hiperglucemia y la diabetes se producen antes de que haya lesiones visibles en las células beta de los islotes, y antes de que disminuya la secreción de insulina.

Después de dos a cuatro días de hiperglucemia provocada por la inyección de extractos anterohipofisarios, las células beta muestran signos de daño y la secreción de insulina disminuye. Las células beta se desgranulan, se hinchan, se vacuolizan y presentan una degeneración hidrópica. En la mayoría de los casos no hay secreción de insulina o se reduce considerablemente. Esto puede demostrarse injertando el páncreas de estos animales en la circulación de un animal diabético. Un páncreas normal restablece el nivel normal de azúcar en sangre en tres a cinco horas y lo mantiene, mientras que el páncreas extraído de un animal con diabetes hipofisaria tiene poco o ningún efecto sobre el azúcar en sangre.

Si al cabo de unos días se interrumpe el tratamiento anterohipofisario, la condición diabética desaparece, la glucemia vuelve a un nivel normal y, más tarde, las células beta recuperan su aspecto normal. Si se continúan las inyecciones diarias de extractos anterohipofisarios durante varias semanas, las células beta muestran primero núcleos picnóticos y luego desaparecen gradualmente en gran número. En esta fase, aunque se interrumpa el tratamiento hipofisario, los animales siguen siendo diabéticos de forma permanente, la degeneración de las células beta continúa y el páncreas deja de segregar insulina.

El cuadro diabético que aparece durante el tratamiento hipofisario y que desaparece cuando se interrumpe dicho tratamiento debe denominarse diabetes hipofisaria. Las lesiones de las células beta son reversibles. Las condiciones diabéticas que persisten cuando se interrumpe el tratamiento hipofisario se denomina diabetes metahipofisaria. Es una diabetes pancreática debida a lesiones irreversibles de las células beta. Se produce por la inyección de extracto hipofisario, pero persiste sin este tratamiento.

En la diabetes hipofisaria hay un marcado aumento de la resistencia a la insulina, mientras que en la diabetes metahipofisaria la resistencia a la acción de la insulina es normal o solo está ligeramente aumentada. Es posible que en la acromegalia, en algunas etapas de la enfermedad haya una diabetes hipofisaria y en otras una diabetes metahipofisaria.

Existe un cierto antagonismo entre la hipófisis y el páncreas. Así, a medida que se reduce progresivamente la masa del páncreas por extirpación de porciones cada vez mayores, disminuye la dosis de extracto hipofisario necesaria para provocar la diabetes. Recíprocamente, en los animales hipofisectomizados se produce una hipersensibilidad a la insulina y, en ayunas, su glucemia y glucógeno descienden más rápida y marcadamente que en los animales normales.

La anterohipófisis no es necesaria para el desarrollo y mantenimiento normal del páncreas, por lo que no existe un efecto pancreatotrófico fisiológico de la hipófisis sobre el páncreas. La hipofisectomía no provoca una pérdida de peso del páncreas en los perros, ni de la masa insular en varias especies en las que se ha examinado; por el contrario, se produce un aumento de los islotes. El contenido pancreático y la secreción de insulina son normales.

Los extractos anterohipofisarios pueden producir dos efectos opuestos en los islotes: a) estimulación e hiperplasia; b) atrofia e hipofunción. Se observa uno u otro efecto según la dosis administrada, la cantidad de tejido de los islotes y la especie animal.

Las lesiones en los islotes y la disminución de la secreción de insulina se deben a dos factores: (a) el efecto del extracto anterohipofisario; y (b)

la hiperglucemia. No se deben exclusivamente a la hiperglucemia, como lo demuestra el hecho de que se hayan mantenido los mismos niveles de glucemia durante cuatro días mediante la inyección continua de glucosa y mediante inyecciones de extractos hipofisarios. Sólo el tratamiento hipofisario produjo lesiones de los islotes y disminución o ausencia de secreción de insulina.

El mecanismo por el cual la anterohipófisis controla el metabolismo de los carbohidratos se conoce todavía de manera imperfecta.

Los perros hipofisectomizados utilizan las proteínas y los hidratos de carbono ingeridos en la comida, pero durante el ayuno completo, o ayuno proteico, la desagregación de las proteínas corporales es más lenta que en los perros normales. La hipofisectomía también reduce la degradación de la proteína corporal en la diabetes pancreática y la diabetes floridzínica. Parece, pues, que la hipofisectomía disminuye la capacidad del organismo para catabolizar las proteínas corporales y para formar glucosa a partir de estas proteínas.

La cetonuria también es inferior a la normal en los animales hipofisectomizados en condiciones basales y en el estado diabético, cualquiera que sea su origen, por lo que el consumo de grasas también parece estar reducido. Hay una adecuada utilización de los hidratos de carbono en los animales hipofisectomizados. Experimentos en ratas (Fisher, Russel y Cori, 1936) y conejos (Greeley, 1935-1940) muestran que existe un consumo preferencial de glucosa, por encima de lo normal. Estos investigadores creen que ésta es la alteración metabólica fundamental producida por la hipofisectomía. En el perro no se ha demostrado este consumo preferencial de glucosa por encima de lo normal. Además, podría ser el efecto de un catabolismo subnormal e insuficiente de proteínas y grasas.

La hipófisis es un regulador muy importante de la función homeostática del hígado. En la insuficiencia hipofisaria, la formación de glucosa por el hígado no aumenta durante la hipoglucemia, como ocurre en los animales normales. Durante el ayuno o la diabetes, la formación de glucosa a partir de proteínas también es menor. Por otra

parte, un exceso de hipófisis anterior produce hiperglucemia debido a la disminución del consumo periférico de glucosa y a la falta de inhibición de su formación hepática.

Recientemente, Price, Cori y Colowick (1945-1947) han demostrado que la anterohipófisis inhibe la hexoquinasa y que la insulina contrarresta esta inhibición. Es el primer caso en el que se ha demostrado que una hormona, o más bien dos hormonas, actúan sobre un proceso enzimático de importancia en el metabolismo de los hidratos de carbono. Sin embargo, este importante descubrimiento no explica todos los hechos; por ejemplo, la hipersensibilidad a la insulina de los animales hipofisectomizados.

Una de las funciones metabólicas más importantes de la hipófisis es el papel que desempeña en la formación de proteínas de las que depende el crecimiento. La hormona del crecimiento aumenta la fijación de sustancias nitrogenadas y la formación de proteínas corporales. Las ratas hipofisectomizadas con alimentación forzada^{2*} forman más grasa y menos proteínas que los controles. Las proteínas ingeridas se catabolizan en mayor proporción que en los animales normales.

Young (1940-1944) supone que la hormona de crecimiento de la hipófisis induce la fijación del nitrógeno y la utilización de la glucosa cuando hay insulina y de este modo provoca el crecimiento. Cuando no hay suficiente insulina el azúcar no se utiliza, sino que se excreta, es decir, se produce un efecto diabético. Sus principales argumentos son los siguientes: (1) una dosis de extracto hipofisario que es rápidamente diabética en el animal diabético adulto sólo provoca crecimiento en los cachorros; estos animales jóvenes no se vuelven diabéticos hasta que después de varios meses de tratamiento dejan de crecer; (2) en la rata el extracto aumenta el tejido de los islotes, el animal crece y no hay diabetes; (3) los extractos diabéticos para el perro sólo provocan crecimiento en la rata; (4) la hormona de crecimiento pura aumenta la glucosuria en ratas pancreatectomizadas de forma subtotal; (5) la fijación de nitrógeno provocada por el extracto

² * Se entiende que usaron sondas o tubos nasogástricos, u otros procedimientos similares (nota del traductor).

hipofisario está condicionada por la cantidad de tejido de los islotes o de insulina.

Long (1942) considera que la acción metabólica de la hipófisis depende de la hormona del crecimiento, de las hormonas adrenotróficas y tirotróficas.

Los trabajos que se han realizado en mi laboratorio sobre este tema han contado con la colaboración de los doctores: Lewis, Giusti, Mazzocco, Rietti, Potick, Biasotti, Braier, Di Benedetto, Gerschman, Aubrun, Campos, Lanari, Curutchet, Cicardo, Etcheverry, Foglia, Sammartino, Magdalena, Ferrer-Zanchi, Savino, Hug, Novelli, Orias, Parodi, Leloir, Artundo,

Lascano-Gonzalez, Gofialons, Riet-Correa, Stoppani, Dambrosi, Dosne, Fernandez, A. Houssay, H. Houssay, Smyth, Pasqualini, Marenzi, De Robertis y otros.

El metabolismo de los carbohidratos y otros procesos metabólicos están regulados por el equilibrio que se mantiene entre la secreción de varias glándulas endocrinas. La diabetes y otras enfermedades metabólicas son una perturbación de este equilibrio endocrino. Aún quedan muchos problemas por resolver, pero sin duda la hipófisis es uno de los órganos más importantes en la regulación del metabolismo y el centro de la constelación endocrina.