



# páncreas endocrino

## histología

La existencia, en el páncreas de algunos vertebrados, de células de distinta estructura histológica a la de las células acinosas fue reconocida por Langerhans en 1869. Esas células han sido estudiadas en el páncreas humano por Laguesse (1893) quien, por su disposición agrupada, les dio el nombre de islotes de Langerhans. La falta de conducto excretor y su rica vascularización orientó hacia el carácter endocrino de esos elementos.

La forma de los islotes es redondeada y se encuentran distribuidos en todo el páncreas, siendo más abundantes en la región caudal. Su número oscila entre unos 600.000 a 2.000.000, según el tamaño del páncreas. El peso total de los islotes varía también con el peso del páncreas, siendo aproximadamente el 1 % del peso de la glándula.

Ogilvie, en 1937, señaló en su estudio sobre los islotes, que el promedio del peso del páncreas es de 2,6 g. al nacer y de 66 g. después de los 21 años, siendo el peso de los islotes de 0,12 g. al nacer y de 1,07 g. después de los 21 años.

En el recién nacido los islotes están histológicamente más desarrollados y constituidos por células en actividad, contrastando con el tejido exocrino que carece de actividad. Ellos constituyen, en ese momento, el 5 % de la glándula.

Después de los 3 años, según Ogilvie, el número de islotes permanece incambiado, pero su tamaño puede aumentar en distintos períodos, especialmente en la pubertad y durante el embarazo.

Se admite que los islotes derivan del epitelio de los conductos excretorios, pero que no hay transformación de células acinosas en tejido insular. Están irrigados por una abundante red de capilares de tipo sinusoide. Los islotes están constituidos en el hombre por tres tipos de células: alfa, beta y delta (lámina 1).

Lane, en 1907, consiguió diferenciar, por métodos tintoriales, las células alfa de las beta. En 1931, Bloom tiñó, en forma diferenciada, otras cé-

lulas poco numerosas llamadas delta o D. Estos tres tipos de células han sido encontradas por Thomas (1937) en casi todos los mamíferos, con una aparente uniformidad histológica, salvo diferencias en la proporción y disposición de ellas dentro de los islotes. El mismo Thomas señaló otro tipo de células llamadas C, que fueron encontradas en el cobayo y en el conejo.



LAMINA 1. Páncreas normal. Islotes de Langerhans y tejido glandular **acinoso** circundante. II. E. compuesta.

Empleando el aldehydofucsina como colorante, Gomori consiguió teñir específicamente las células beta, las cuales se tiñen de color púrpura. El microscopio de fases y el microscopio electrónico han contribuido, últimamente, a la realización de estudios más detallados sobre la estructura y sobre los cambios histoquímicos que las células de los islotes sufren en distintas condiciones de actividad o al ser sometidas a diferentes influencias (fig. 4).

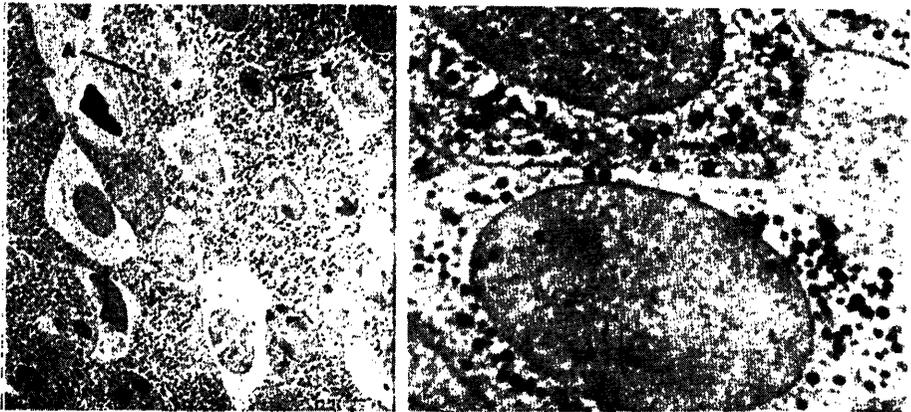


FIGURA 4. Células de un islote pancreático de conejo al microscopio electrónico. A la derecha se ven dos células beta con mayor aumento. (Hartroft, W. S. y Wrenshall. G. A.: "Diabetes", 4: 1, 1955.)

Las células beta o B constituyen el 75 % de los islotes, siendo más pequeñas que las células alfa o A, que forman el 20 %. La proporción de ambos tipos de células varía con la edad, siendo las células B más abundantes al nacer y disminuyendo su número en los adultos.

# histofisiología

Células beta. Son las más importantes dentro del islote, puesto que tienen a su cargo la secreción de insulina. El carácter endocrino de los islotes había sido ya previsto por Laguesse (1894) y otros investigadores, y se había demostrado que la ligadura del conducto excretor, que provocaba la atrofia de los ácinos, no inactivaba el tejido insular. La presunta hormona fue denominada insulina por Meyer en 1909, pero no pudo ser aislada hasta 1921. Banting y Best (1922), utilizando páncreas de fetos de vacunos recién sacrificados, consiguieron preparar extractos alcohólicos conteniendo la ansiada hormona hipoglucemiante.

**INSULINA.** Esta hormona fue cristalizada por Abel en 1926. Sanger (1959), de Cambridge, consiguió determinar la estructura química de la insulina, por lo cual recibió el Premio Nobel. Este investigador precisó que la molécula de insulina, cuyo peso molecular es de 6.000, está constituida por dos cadenas polipeptídicas, una formada por 21 y otra por 30 aminoácidos. Ambas cadenas están ligadas por dos uniones bisulfuradas, correspondientes a grupos cistínicos de las cadenas A y B (ver figura 5).

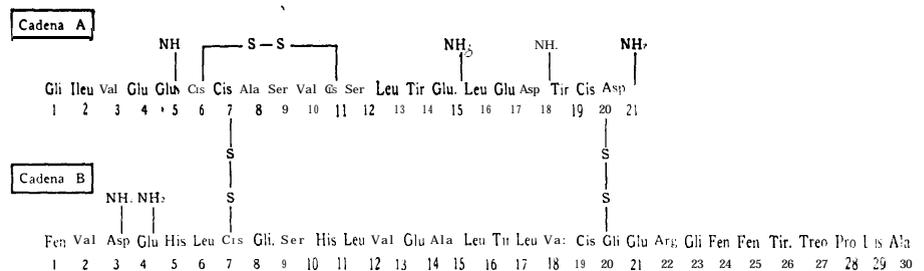


FIGURA 5. Estructura química de la molécula de insulina bovina. (Sanger, 1959.)

La insulina es una proteína poco soluble en agua; se diluye más fácilmente en medios alcalinos, ácidos o en alcoholes diluidos.

Es inactivada por las enzimas proteolíticas por lo cual no debe administrarse por vía bucal.

La cantidad de insulina en el plasma es aproximadamente de 0,1 a 0,2 U. por litro.

Se han utilizado tres métodos para la investigación de la insulina en la sangre: bioensayos "in vitro", bioensayos "in vivo" y ensayos inmunoquímicos.

Los ensayos "in vitro" se hacen midiendo el efecto de la insulina en tejidos aislados: diafragma (Vallance-Owen y Hurlock, 1954); tejido adiposo del epidídimo de la rata (Martin, 1958).

Las dosificaciones "in vivo" se realizan utilizando ratas sin páncreas y sin hipófisis (Anderson, 1961) o sin hipófisis y sin suprarrenales (Bornstein, 1951), animales sensibles a dosis infinitamente pequeñas de insulina. Los procedimientos inmunoquímicos utilizan la inhibición de la he-

mólisis de glóbulos rojos sensibilizados a la insulina (Arquilla, 1956), o a la inhibición de la fijación de la insulina por anticuerpos, medida por electroforesis (Yalow, 1960).

Las dosificaciones se hacen en microunidades ( $\mu$ U.) que corresponden a la millonésima parte de la unidad; las cantidades encontradas varían de 100 a 4.000  $\mu$ U. por c.c. de plasma, en individuos normales en ayunas. Hay pruebas suficientes de que la insulina es producida por las células beta. La destrucción de estas células, provocada experimentalmente por la aloxana, produce la aparición de la diabetes.

Los investigadores de Toronto, Best, Haist y Campbell (1938, 1940) determinaron el contenido insulínico del páncreas humano en sujetos normales y diabéticos. La totalidad de la insulina extraída del páncreas normal oscila entre 100 y 200 U., con un promedio de 2 U. por gramo de páncreas. En los páncreas de diabéticos el contenido insulínico es muy variable, según se trate de diabetes de tipo juvenil o adulto. En las primeras la cantidad de insulina es muy pequeña, mientras que en las segundas puede ser casi normal.

Se admite que la insulina se almacena en las granulaciones de las células beta (Hartroft y Wrenshall, 1955). El número de granulaciones varía con el momento funcional de las células. Cuando éstas son estimuladas las granulaciones disminuyen y, en cambio, ellas reaparecen durante el reposo celular.

Por medio del microscopio electrónico, Lacy y colaboradores (1959, 1962) han estudiado las modificaciones que experimentan las células beta de la rata, cobayo, conejo, etc., bajo la acción de distintos agentes: hiperglucemia, glucagón, tolbutamida, etc. Las granulaciones son de forma redondeada y aparecen rodeadas de una envoltura sacular (fig. 6). Ellas

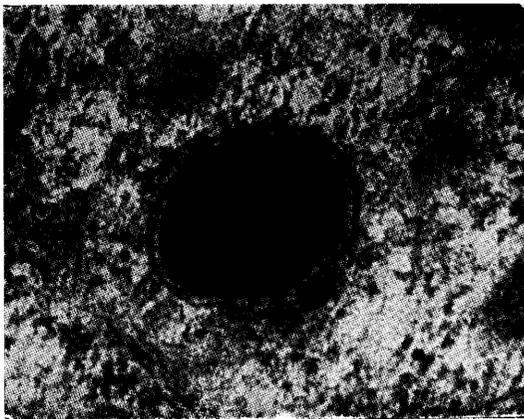


FIGURA 6. Apariencia vesicular de una granulación de célula beta vista al microscopio electrónico (100.000 diám.). (Williamson, J. R.; Lacy, P. E. y Grisham, J. W.: "Diabetes", 10 : 462, 1961.)

se forman a expensas del ergastoplasma. Cuando la célula es estimulada, los gránulos se acumulan en la zona marginal, atraviesan la membrana basal y se disuelven en el espacio intercelular, desde donde la insulina pasa a través de otras membranas basales hasta llegar a la sangre capilar (fig. 7). Experimentalmente se ha comprobado que los factores que estimulan la secreción de insulina son: los glúcidos, la hormona de crecimiento, los corticoides suprarrenales, la hormona tiroidea y las arilsulfonilureas.

El estimulante fisiológico de la producción y liberación de la insulina es el aumento de la glucemia. El nervio vago es el conductor de la estimulación nerviosa, la cual refuerza la excitación humoral. El hipotálamo es el centro de donde parten esos estímulos nerviosos (Gelhorn y col., 1941). Se ha comprobado que la ingestión de glúcidos aumenta la liberación de insulina.

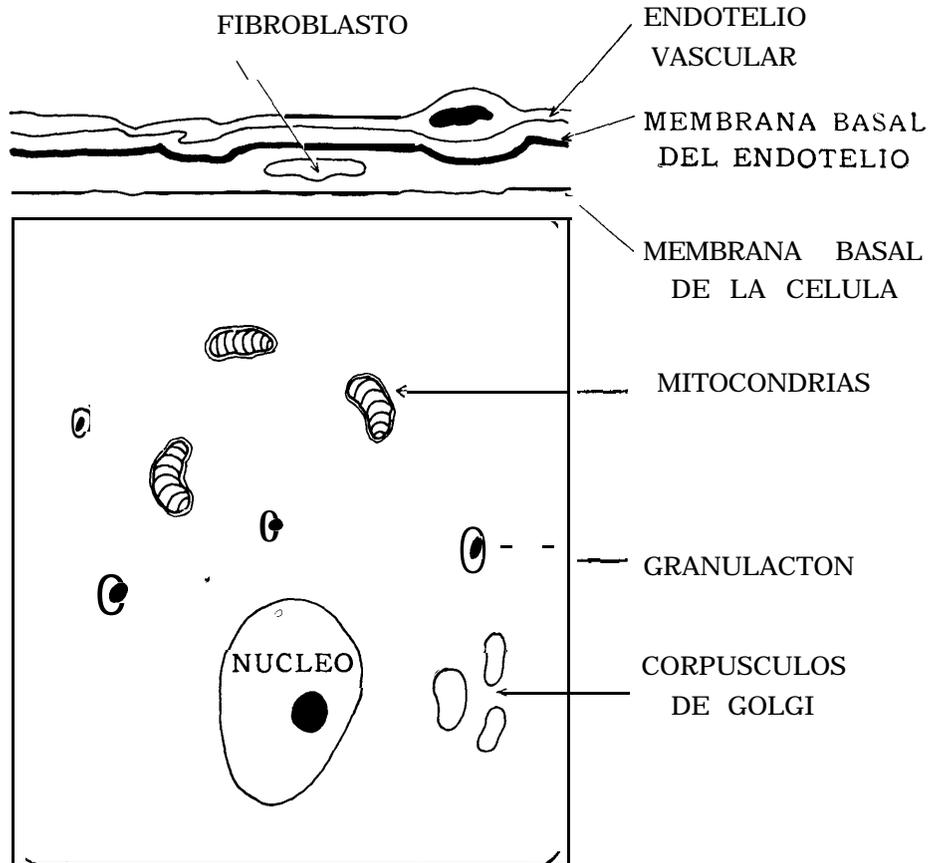


FIGURA 7. Esquema de la estructura al microscopio electrónico de una célula beta. Se aprecian los espacios y membranas intra y extracelulares que debe atravesar la insulina para llegar al capilar, y la glucosa para llegar al interior de la célula. (Adaptado de Lacy y Hartroft: "Anna's N. York Acad. Sciences", 32: 291, 1959.)

Utilizando procedimientos de gran sensibilidad, Yalow y Berson (1960) determinaron que el promedio de secreción diaria de insulina en personas normales es de 55 U. y que el nivel de la insulina en el plasma aumenta después de la prueba de tolerancia a la glucosa, pasando de unas 25  $\mu$ U. por c.c. a 117  $\mu$ U. en las personas normales. Los mismos factores que inciden en la actividad de las células B pueden provocar el aumento del número de esas células y del tamaño de los islotes. A ellos debemos agregar las drogas hipoglucemiantes sulfamidadas con las cuales se ha obtenido, en condiciones experimentales, ese mismo resultado.

La insulina exógena y posiblemente también la circulante, así como la restricción de los glúcidos, ponen en reposo las células B, sin limitar su capacidad productora.

El glucagón influye también en el mecanismo de producción y liberación de la insulina.

Como veremos en el capítulo VIII, la estimulación excesiva por hiperglucemia provocada permanente (acción de la hormona somatotrófica y de los glucocorticoides) puede producir la degeneración hidrónica de los islotes y una diabetes transitoria o permanente en el caso de la primera. En el diabético la producción de insulina está disminuida por causas aún no bien conocidas, aunque en la diabetes del adulto la liberación de esta hormona por las células B se puede realizar en condiciones iguales o superiores a las normales.

Yalow y Berson (1961) comprobaron que el nivel de la insulina en el plasma, después de la prueba de tolerancia a la glucosa, llegaba en los diabéticos adultos, con comienzo de la diabetes en la madurez, a  $147 \mu\text{U}$ . por c.c., cifra superior a la que ya señalamos en los individuos normales. En casos de prediabetes se ha encontrado un aumento de la insulina plasmática con relación a lo normal, lo que podría corresponder a una mayor demanda periférica de esa hormona.

En los últimos años se ha intensificado el estudio de la insulina plasmática, utilizando bioensayos "in vitro" que miden la fijación de la glucosa en el músculo diafragma o en el tejido adiposo del epidídimo de la rata bajo la acción de la insulina. Se comprobó que los resultados no son similares con ambos métodos y que el último de los indicados da cifras superiores a las obtenidas con el músculo diafragma.

Ese hecho se interpretó admitiendo que existan en el plasma sustancias con actividad insulínica, que actuarían en el tejido adiposo y no en el músculo. Steinke y col. (1961), comprobaron en el suero de diabéticos adultos o de tipo juvenil recientemente diagnosticados y aún no tratados con insulina, utilizando el método del tejido adiposo del epidídimo, cantidades de sustancias con actividad insulínica que duplican a las existentes en el suero de sujetos normales. El mismo suero de diabéticos, ensayado en el músculo diafragma, dio cifras inferiores a las encontradas en personas normales.

Los trabajos de Antoniades y Gundersen (1961) han permitido comprobar que una parte de la insulina contenida en el suero de sujetos normales está unida a un complejo proteínico que impide su actividad biológica sobre el músculo "in vitro", pero que se disocia y es activa en el tejido adiposo. Ambas fracciones han podido ser separadas por una resina catiónica que fija la insulina combinada con el complejo proteínico. La fracción libre aumenta con la ingestión de glucosa en el sujeto normal, lo que no sucede en el diabético. Esos autores sugieren que exista un factor hepático que libere y le dé actividad biológica a la insulina combinada con dicho complejo.

Por otra parte Vallance-Owen y Lilley (1961) han encontrado una sustancia antagonista de la insulina en la albumina del plasma de diabéticos de tipo obeso, la cual depende en su acción de la hipófisis y de la suprarrenal. Ese antagonista no impide la acción de la insulina en el tejido adiposo.

Las diferencias señaladas en el comportamiento de estas sustancias sobre la actividad de la insulina "in vitro" en el músculo o en el tejido adiposo plantea problemas de gran interés en la fisiopatología de la diabetes.

Si se comprueba que la insulina está aumentada en el suero de prediabéticos y de sujetos con diabetes en su comienzo, tanto jóvenes como adultos, pero que ella es inactiva sobre el músculo, eso demostraría que hay una causa extrapancreática que impide la acción de esa hormona sobre los tejidos que utilizan mayor cantidad de glucosa, como es el tejido muscular.

**Células alfa.** Se atribuye a estas células la secreción de glucagón, factor hiperglucemiante glucogenolítico (FHG), cuyo carácter hormonal es actualmente admitido. Se creyó primeramente que estas células producían un factor lipotrópico hormonal que fue denominado lipocaico por Dragsted y sus colaboradores (1936).

Esta sustancia aislada del páncreas impide la degeneración grasa del hígado de los animales pancreatectomizados. Estudios posteriores no confirmaron que ella fuera de naturaleza hormonal.

No se han comprobado cambios en el número o en el aspecto histológico de las células A en relación con la administración de glucosa, de hormonas hiperglucemiantes (de crecimiento o corticoides), ni tampoco por la acción del aloxano.

Por la administración prolongada de insulina se han obtenido resultados contradictorios sobre la actividad y el número de células alfa.

**GLUCAGON.** Este nombre fue dado por Murlin en 1923, a una sustancia que contaminaba la insulina amorfa, provocando una ligera hiperglucemia inicial cuando esa insulina era inyectada por vía intravenosa. Bürger y Brandt (1935) intentaron aislar ese producto en 1935, pero el primer extracto puro fue obtenido recién en 1953 por Staub y colaboradores (1955).

El glucagón es un polipéptido no dializable. Se conoce actualmente con bastante precisión su actividad biológica y se le considera como una hormona de acción sinérgica a la de la insulina, contrariamente a la acción diabética que se le atribuyera por los primeros investigadores. El libera la glucosa hepática a medida que ésta es utilizada por los tejidos, manteniendo estable el nivel glucémico. Estudiando el efecto de dosis importantes y prolongadas de glucagón en ratas, por medio del microscopio electrónico, Lacy y colaboradores (1958) observaron, después de varios días de tratamiento, una degranulación importante de las células beta sin comprobarse en ningún caso su degeneración hidrónica. Las células alfa no presentaron modificaciones. La hiperglucemia y glucosuria, que acompañaron esos cambios histológicos, desaparecieron en los días subsiguientes, reapareciendo también las granulaciones de las células beta. En condiciones experimentales Salter y colaboradores (1957) han obtenido hiperglucemia con dosis de 10 a 20 gammas por kilo de peso y han provocado hiperglucemia persistente con 400 gammas por kilo de peso.

En estudios recientes utilizando radioisótopos, Unger y colaboradores (1961) han conseguido determinar el glucagón en el plasma en individuos diabéticos y no diabéticos y pudieron también medir el contenido de glucagón en páncreas de personas normales y diabéticas.

La mayor parte del glucagón se extrajo de la cola del páncreas.

**Células delta.** Constituyen el 5 % de las células que forman los islotes. No se conoce el papel que ellas desempeñan en la actividad de los islotes y no se descarta la posibilidad de que tengan una secreción propia, aún no identificada.

—