

Laboratorio de Fisiología General del C. S. I. C.
Facultad de Medicina de Valencia
(Prof. J. García-Blanco)

Estudio experimental acerca de la posible formación de insulina extrapancreática

por

V. Antón

(Recibido para publicar el 17 de enero de 1958)

Como consecuencia de los estudios que durante dos años venimos realizando en este Laboratorio en los cuales hemos contribuido al estudio que sobre la glucemia ejercen las sulfamidas BZ-55 y D-860 en perros normales, hipofisoprivos, pancreoprivos y aloxanizados (1, 2, 3), tanto en dosis agudas como crónicas, nos hemos encontrado que los perros aloxanizados en muchas ocasiones alcanzan glucemias de 5 ó de 6 gramos por mil frente a los pancreoprivos que normalmente alcanzan 2,5 o 3 y eventualmente 4 gramos por mil.

Este problema que desde el principio nos apasionó y al cual no le encontrábamos explicación, tuvimos que abandonarlo de momento pues realmente nuestro objetivo era el mecanismo de acción de las sulfamidas hipoglucemiantes y no la acción de la aloxana.

Más tarde, ante la lectura de los trabajos de SAVIANO (7, 8) el cual tras la extirpación del páncreas en las cabras apenas conseguía subir la glucemia y, por el contrario, la aloxanización provoca fuertes elevaciones de la misma, hizo que nuevamente nuestra atención se centrara sobre el problema, y realizáramos una revisión del mismo planteándolo en principio en los siguientes términos:

1.º Encontrar una dosis incapaz de provocar disturbios hepatorrenales.

2.º Combinar la dosis no tóxica con la extirpación completa del páncreas.

Material y métodos

En la realización de nuestros experimentos hemos empleado perros cuyos pesos oscilaban entre 5 y 10 Kg, habiendo desechado las perras que nos pudiesen ofrecer dudas de estar embarazadas (con el fin de que no nos interfirieran los resultados las células beta de los fetos).

Los animales han permanecido en ayunas antes de la operación durante doce a veinticuatro horas, habiendo continuado este ayuno durante las sesenta horas siguientes a la operación (ayuno al que han sido sometidos igualmente los perros testigos y los no operados).

Las tomas de sangre para las glucemias han sido realizadas bien en safena o en femoral habiendo obtenido una muestra de cada animal antes de comenzar las experiencias.

Las operaciones las hemos realizado según las técnicas de ALBERT LE PLAY (4) y de MARKOWITZ (6).

Para las glucemias hemos empleado la técnica de HAGEDORN-JENSEN.

La aloxana que hemos empleado ha sido de la firma comercial F.F.R.O.S.A., de Barcelona.

El anestésico ha sido la cloralosa de Kuhlmann, de París, preparándolo y empleándolo según trabajos anteriores.

La penicilina empleada nos ha sido facilitada gentilmente por el Instituto Farmacológico Latino.

Resultados

Los resultados obtenidos se recogen en las gráficas que se adjuntan, situando en las ordenadas las glucemias referidas a cien y en las abscisas las horas transcurridas a partir de la administración del fármaco.

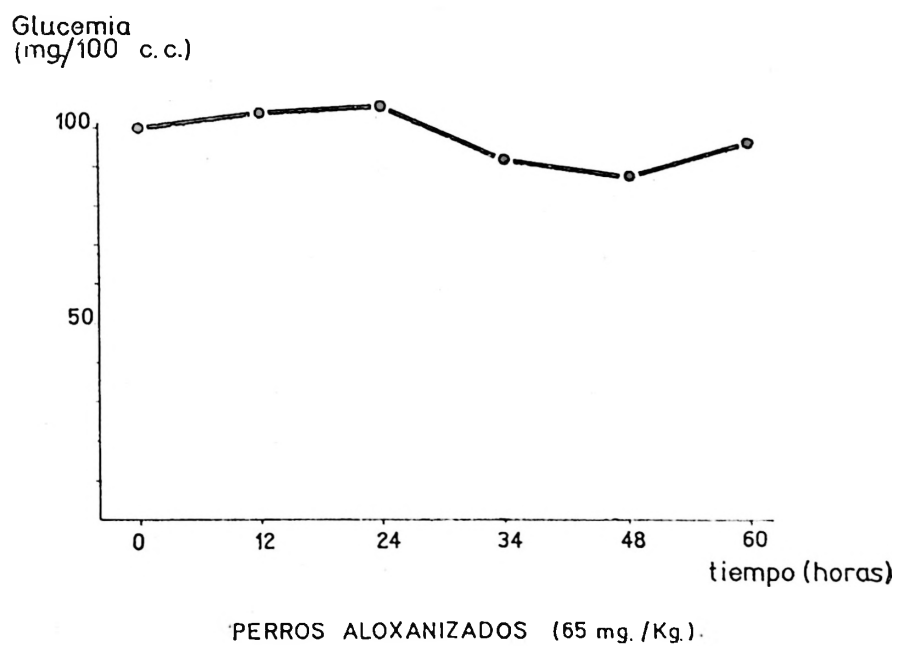
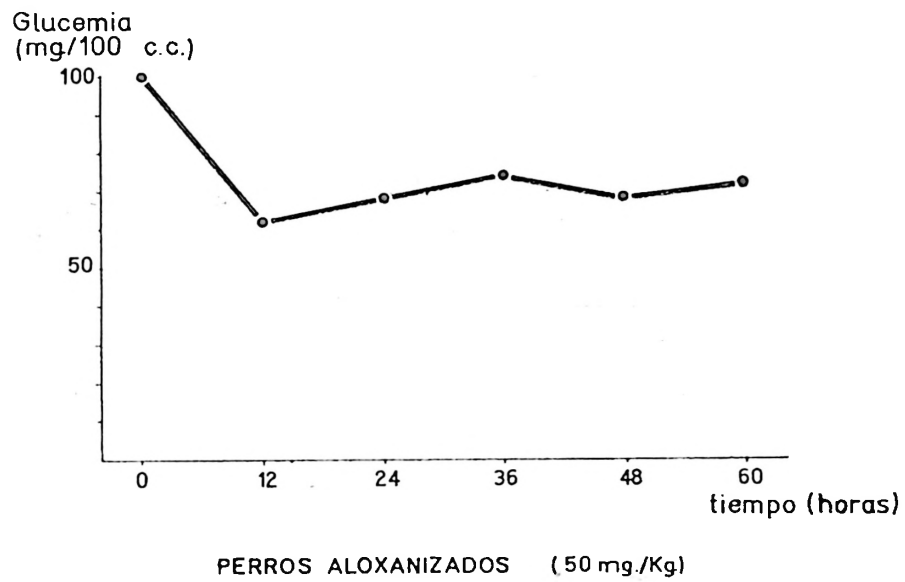
La gráfica I corresponde a perros normales que han sido aloxanizados con 50 y 65 mg de aloxana por Kg de peso; la II a perros pancreoprivos (testigos), y la III y IV a perros pancreoprivos a los cuales les han sido administrados, respectivamente, 50 y 65 mg de aloxana por Kg de peso.

La gráfica I muestra una acción hipoglucémica del fármaco administrada a la dosis de 50 mg; por el contrario, a la dosis de 65 mg no existe prácticamente reacción hipoglucémica.

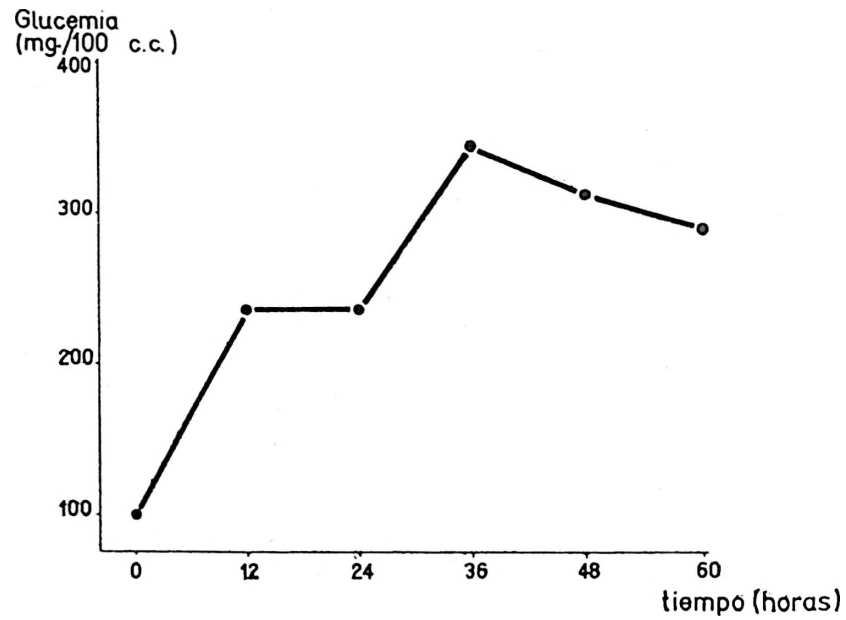
La gráfica II muestra una curva típica del perro pancreoprivo (testigo).

En la gráfica III obtenemos unos resultados muy semejantes a los conseguidos con los perros pancreoprivos (testigos).

Y la gráfica IV muestra los resultados obtenidos en perros pancreoprivos a los cuales se les administró a las ocho horas

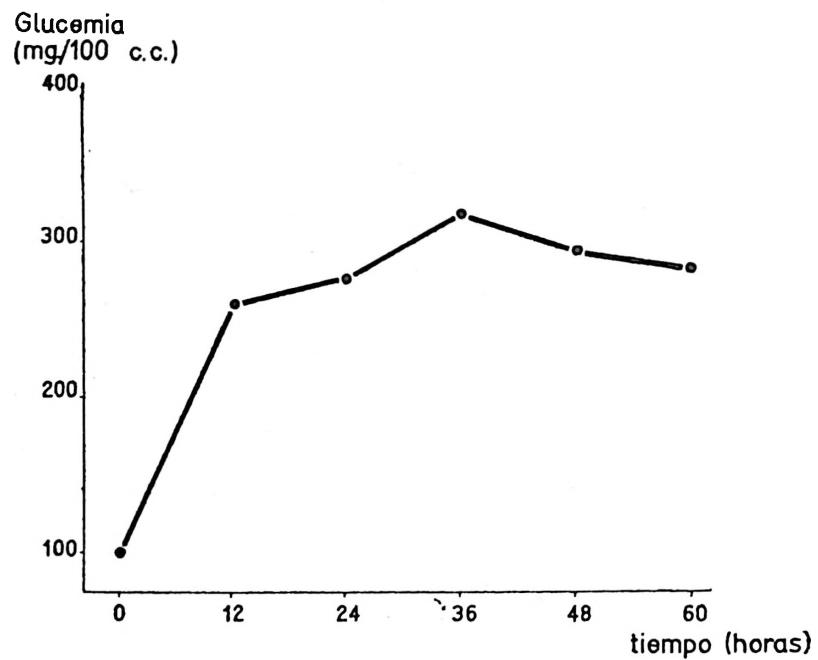


Gráfica I



PERROS PANCREOPRIVOS

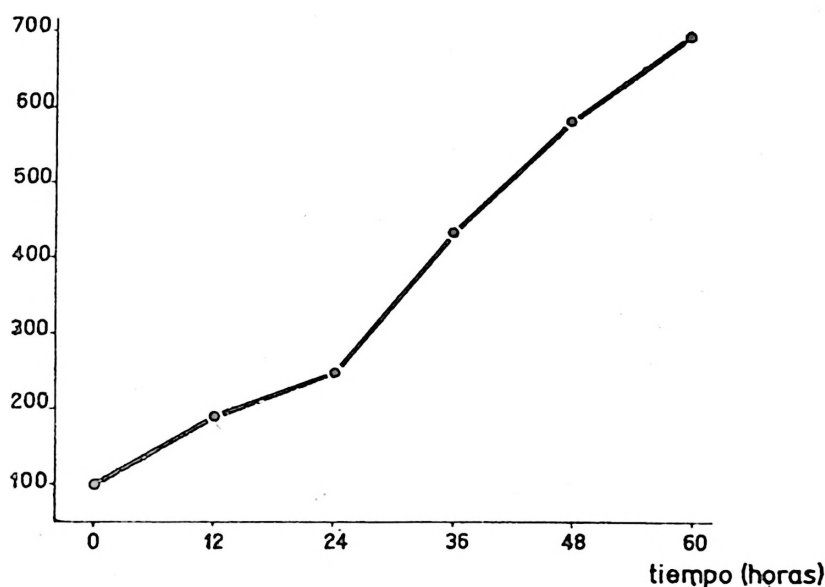
Gráfica II



PERROS PANCREOPRIVOS + 50mg. de aloxana

Gráfica III

Glucemia
(mg./100 c.c.)



PERROS PANCREOPRIVOS + 65 mg. de aloxana

Gráfica IV

de la operación (cuando habían cesado los efectos de la anestesia) 65 mg de aloxana por Kg de peso, viendo que los resultados son totalmente distintos de los testigos y de los pancreatectomizados a los que se les administró 50 mg de aloxana en las mismas condiciones.

Discusión

De la observación de las gráficas precedentes hemos de pensar, o en un doble mecanismo de acción de la aloxana, según las dosis empleadas, o bien en la existencia de células beta extrapancreáticas situadas quizá en el tramo intestinal.

Los motivos que nos hacen pensar en esta segunda hipótesis los fundamentamos en:

1.º Que la aloxana ejerza una acción estimulante sobre las células beta, acción ésta que forzada llevaría a la destrucción por agotamiento de dichas células. Este primer aserto nos lo hace pensar el hecho de que una dosis mínima de aloxana produzca hipoglucemia en el perro normal y por el contrario una dosis elevada (no tóxica) produzca efecto contrario.

2.º En los perros totalmente pancreoprivos en los cuales teóricamente no existen células beta resulta difícil explicar la fuerte hiperglucemia obtenida, ya que la dosis empleada carece de efecto tóxico (máxime cuando todos los perros empleados en este trabajo fueron sometidos a administraciones por vía subcutánea de suero fisiológico con el fin de evitar hiperglucemia por retención).

3.º Si la hipótesis que emitimos resulta confirmada, nos aclararía el porqué en nuestros trabajos anteriores obtuvimos unas hiperglucemias mayores en los pancreoprivos, como consecuencia de la administración de BZ-55 ó D-860 en las dosis que resultan hipoglucémicas en los perros normales hipofisoprivos o medianamente aloxanizados.

Ya que esto se deduce si pensamos que el mecanismo de acción de las sulfamidas hipoglucemiantes, según LOUBATIERES (5), es por estímulo de dicho fármaco sobre la célula beta, esto traería consigo que al extirpar el páncreas el fármaco llegase a las células beta extrapancreáticas en mayor concentración, dando lugar a su hiperfunción con agotamiento y destrucción ulterior.

* * *

Deseo expresar mi agradecimiento, al Alumno Interno Supernumerario por la desinteresada y eficaz ayuda que ha prestado en el presente trabajo, Sr. J. V. Borí, así como a los Sres. Alumnos Botella y Vilar.

Resumen

Se estudia la acción de la aloxana en perros pancreoprivos y normales los cuales han sido sometidos durante la experiencia a ayunos no habiéndoles dejado de administrar suero fisiológico con el fin de evitar hiperglucemias por retención, observándose que dosis de 50 y 65 mg por kilogramo incapaces ambas de provocar trastornos hepatorenales se muestra la primera como hipoglucemiante ligera en los perros normales no actuando visiblemente la segunda y por el contrario en los perros pancreoprivos resulta inocua la primera y fuertemente hiperglucemiante la segunda.

Para interpretar estos resultados se estima la presencia de células beta extrapancreáticas.

Summary

Experimental study about the possible extrapancreatic formation of insulin

A study is made of the action of the alloxan at doses of 50 and 65 mg per Kg of weight on pancreatectomized and normal dogs 12, 24, 36, 48 and 60 hours after its administration.

The injection of alloxan was made saphenally diluted in an approximate volume of 15 c.c. of distilled water, administering it to the pancreatectomized dogs 8 hours after the operation, that is, when the effects of the anesthesia with chloralose had ceased.

Four graphics are included. The first belongs to normal dogs which were administered 50 and 65 mg of alloxan per Kg of weight, observing that the curve with 50 mg is slightly hypoglycemic, while is practically normal with 65 mg.

The second graphic belongs to pancreatectomized control dogs.

The third graphic belongs to the pancreatectomized dogs treated with 50 mg of alloxan, the glycemia curve of these dogs is almost identical to that of the control dogs (graphic II).

Finally graphic IV shows the effect of 65 mg of alloxan on the glycemia of pancreatectomized dogs, presenting a strong hyperglycemic effect.

These results are easily explained, if we admit the hypothesis of the existence of extrapancreatic beta cells which were destroyed by these doses (nontoxic of alloxan).

In the same manner we could find an explanation in order to understand the greater hyperglycemia obtained on our previous work on pancreatectomized dogs as the result of the administration of antidiabetic sulfonamides to these, since we should not forget that these act through stimulation of the beta cells (5) and so when the pancreas is suppressed, the drug would reach the extrapancreatic beta cells in a greater concentration producing its exhaustion and destruction by hyperfunction.

Bibliografía

- (1) ANTÓN, V. y GONZÁLEZ-REY, M. : IV Jornadas Bioquímicas Montpellier, 1957.
- (2) GONZÁLEZ-REY, M. y ANTÓN, V. : *R. esp. Fisiol.*, **13**, 9, 1957.
- (3) GONZÁLEZ-REY, M. y ANTÓN, V. : *R. esp. Fisiol.*, **13**, 195, 1957.
- (4) LE PLAT, A. : *Technique opératoire Physiologique*. Ed. Masson et Cie. París, 1912.
- (5) LOUBATIERES, A. : IV Jornadas Bioquímicas de Montpellier, 1957.
- (6) MARKOWITZ, J. : *Cirugía Experimental* Ed. Labor, Buenos Aires, 1943.
- (7) SAVIANO, M. y FRANCIS, M. : *Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.*, **22**, 12, 1946.
- (8) SAVIANO, M. : *Arch. Scien. Biol.*, **33**, 312, 1949.