

Modificaciones Histológicas de los Islotes de Langerhans en los Estados de Hipoglicemia

Historia de la Doctrina Insular.

La doctrina que atribuye a los islotes de Langerhans la función de regular el intercambio de los hidratos de carbono se fundamenta, en primer lugar, en algunos datos de la anatomía comparada, datos que nos indican la existencia en alguna especie animal (teleosteos) un parenquima insular separado del tejido pancreático propiamente dicho; en segundo lugar por los resultados obtenidos experimentalmente al destruir el tejido acinoso conservando el tejido insular por obstrucción de los conductos pancreáticos;

En tercer lugar por las alteraciones histológicas de los islotes hallados en muchos casos de diabetes mellitus.

Todas estas anotaciones, a pesar de no ser absolutamente probatorias y de dejar todavía perplejos a muchos biólogos, sobre si en verdad existe una completa exclusión o una coparticipación del parénquima acinoso a la función endócrina del páncreas, sirvieron para difundir el conocimiento de que los islotes constituyen los órganos más importantes para la utilización de los hidratos de carbono.

Según la mayor parte de los autores, la función de la secreción endocrina del páncreas, pertenece a los elementos celulares de los islotes de Langerhans. Esta cuestión de la función endócrina del páncreas está hoy mejor aclarada debido a las investigaciones de la escuela de Macleod y especialmente de las de Banting, Best y colaboradores. En el 1921 Banting y Best observaron que el feto de la vaca a debajo de los 5 meses tiene un páncreas formado exclusivamente de islotes. El extracto de este páncreas inyectado en dosis pequeñas a perros diabéticos bajaba en muy

corto tiempo el nivel de azúcar de la sangre de estos animales; este extracto resultó ser soluble en alcohol concentrado, así que el proceso de la extracción alcohólica permitió a los investigadores canadienses de aislar en forma casi pura este fermento.

Insulina fué el nombre dado a esta sustancia que representa el principio activo del aparato insular del páncreas.

Numerosas son las investigaciones hechas sobre la acción biológica de la insulina tanto en el organismo normal como en la diabetes experimental y en la humana. Banting y sus colaboradores fueron los primeros en demostrar que, en el conejo, la inyección subcutánea o endovenosa de insulina, provoca baja del nivel glicémico en un período de tiempo que va de 1/2 a 1-3h. después de la inyección; la curva glicémica puede seguir bajándose hasta producirse la muerte del animal o volver a normalizarse. Esta disminución del azúcar hemático se acompaña de trastornos nerviosos más o menos intensos que constituyen la así llamada síndrome hipoglicémico. Cuando el valor del azúcar llega a debajo de 0,45% se manifiestan en el conejo los síntomas característicos: sed, hambre, excitabilidad neuromuscular, inmovilidad, disnea, convulsiones tónico-clónicas, estado comatoso y muerte. Pocos cúbicos de una solución glucosada inyectados endovena hacen desaparecer los síntomas del síndrome hipoglicémico. Los valores del azúcar hemático se vuelven normales después de 1/2 1-h.

INSULINA: Caracteres bioquímicos y biológicos.

Considerando el efecto de la insulina en los distintos aparatos se observa que produce: a veces baja de la frecuencia del pulso otras veces aumento, acentuación del reflejo óculo-cardíaco, aumento de la tensión sistólica, baja de la diastólica, aumento de la frecuencia de la respiración y del consumo de oxígeno, baja de la temperatura del cuerpo, disminución del glicógeno aumento del glicógeno hepático, disminución de la permeabilidad renal para la glucosa, hipersecreción adrenalínica, disminución de la secreción gástrica.

Sobre los líquidos orgánicos la insulina determina: disminución del tiempo de coagulación, disminución del volumen de la sangre total (exclusivamente de la porción plasmática y no de la parte celular), aumento inicial del valor del índice de refracción del suero y baja sucesiva; variaciones del equilibrio protei-

co hemático con aumento de la fracción globulínica; disminución de los lípidos hemáticos sin variación del contenido en colesterolina; igualmente sin modificaciones quedan los aminoácidos, los cloruros, la creatinina, el nitrógeno no proteínico.

Disminución y rápida desaparición de los cuerpos cetónicos hemáticos, aumento más o menos marcado de la alcalinidad actual de la sangre, del poder complementario, de la fagocitosis.

Las principales modificaciones que la insulina puede provocar en la orina son: disminución de la cantidad total de las 24 horas, desaparición de la glucosa y de los cuerpos cetónicos, disminución del nitrógeno, aumento de los fosfatos. Influye la secreción láctea bajándola, mientras aumenta la biliar. El cociente respiratorio (intercambio gaseoso) aumenta. Es interesante considerar la forma de actuar de la insulina. El argumento no está completamente aclarado; se conoce que la insulina no manifiesta acción glicolítica "in vitro" pero no se conoce el destino del azúcar que desaparece de la sangre después de la introducción de la hormona pancreática. Se considera como probable que la insulina transforme el azúcar hemático en algún compuesto más apto para las oxidaciones o para ser almacenado como glicógeno.

De la composición química de la insulina se conoce: que no contiene ni fósforo, ni carbohidratos, que contiene una considerable cantidad de azufre, que resiste a la temperatura de ebullición durante una hora en medio ácido mientras se destruye rápidamente en medio alcalino.

"ALLOXAN" caracteres bioquímicos y biológicos.

La acción diabetógena del alloxan fué descubierta por JACOBS en el año 1937; el alloxan ureide del ácido mexoxálico provoca en el conejo hiperglicemia y una sintomatología parecida a la diabetes humana.

El cuadro anatomo—patológico es muy parecido a el que se encuentra en casos típicos de diabetes humana; en los islotes las alteraciones histológicas se observan casi exclusivamente a cargo de las células B., es decir de las productoras de insulina. Las células A, que representan muy probablemente una fase de madurez de las células endócrinas del páncreas no son afectadas. Este hecho es muy importante; proporcionó la demostración

anat6mica del origen exclusivamente insular del complejo sintomatol6gico de la diabetes.

En algunos animales, especialmente sensibles (p. ej. el perro) se observan lesiones de otros 6rganos parenquimatosos: h6gado y ri6n; pero tambi6n en estos animales las lesiones insulares son las m6s importantes.

La acci6n del alloxan sobre las c6lulas insulares se debe a un proceso bioqu6mico caracterizado por la afinidad que tiene esta sustancia para los grupos sulfidr6licos—SH; es muy probable que este fen6meno bioqu6mico se desarrolle antes de la alteraci6n anat6mica. Las lesiones pancre6ticas producidas por el Alloxan son de tipo reversible; existe, es decir, la posibilidad de una regeneraci6n del p6ncreas end6crino, y la desaparici6n de la sintomatolog6a diab6tica.

Casi todos los animales de laboratorio son sensibles al Alloxan, varian s6lo las dosis para provocar la diabetes. Muy resistente es por el contrario el hombre; dosis de 1000—1500 mgm. por k6g. de peso no demuestran la aparici6n de ninguna alteraci6n.

Las alteraciones histol6gicas de las c6lulas B afectando el protoplasma, los gr6nulos, el n6cleo llegan hasta a verdadera necrosis del islote; la regeneraci6n insular puede cumplirse por la formaci6n de islotes nuevos que traen origen de la parte exocrina del p6ncreas; este punto muy discutido resulta de trabajos experimentales de Berthoud; generalmente se admite la formaci6n de los islotes por parte de elementos no afectados y que son las c6lulas A. Pocas horas despu6s de inyecci6n endovenosa de las dosis de alloxan se desarrolla un aumento del az6car sangu6neo, esta hiperglicemia inicial de la diabetes allox6nica se deber6a a liberaci6n imprevista de insulina por parte de las c6lulas necrosadas. El descubrimiento de la diabetes experimental allox6nica proporciona nuevas oportunidades: seguramente algo nuevo y bien distinto de las otras formas de diabetes artificialmente provocadas en los animales de laboratorios. La diabetes que se observa sea por la extirpaci6n del p6ncreas, sea por la suministraci6n de extractos 6ntero-hipofisarios no es sobreponible a la diabetes humana; en el primer caso viene a faltar la secreci6n ex6crina del p6ncreas; en el segundo intervienen efectos metab6licos de la compleja hormona de la porci6n anterior de la pituitaria. La diabetes allox6nica es una diabetes estrictamente insular; el alloxan ejerce una acci6n electiva en los islotes.

Histología del páncreas.

El estudio histológico del páncreas ha demostrado en estos últimos años algo nuevo; francamente puede decirse que no todo está aclarado y de manera especial lo que está relacionado con las células que componen los islotes. El páncreas se define como una glándula tubulo-acinosa compuesta, de secreción tanto externa como interna, elaborando una sustancia que pasa a la sangre y juega un papel principal en la regulación del metabolismo de los hidratos de carbono. Para cumplir la primera función posee un sistema de conductos excretores y acinos secretorios terminales; para la realización de la función endócrina existen conglomerados muy vasculares de células secretoras (islotes de Langerhans).

Dejando aparte todo lo que se refiere al estudio del páncreas propiamente dicho: subdivisión en lobulillos; conductos excretores, citoplasma de las células acinosas, creo útil ampliar los detalles histológicos que actualmente se reconocen; los conglomerados celulares diseminados irregularmente entre los acinos o a lo largo de los conductos, los islotes de Langerhans.

En las preparaciones ordinarias con hematoxilina-eosina, los islotes aparecen como masas más o menos esféricas de células poco coloreadas dispuestas en forma de cordones irregularmente anastomosados. Entre los cordones existen numerosos capilares sanguíneos, cuyas paredes endoteliales están íntimamente fijadas a los cordones celulares adyacentes. El tamaño de los islotes varía desde aquellos que tienen sólo unas pocas células a aquellos que son visibles macroscópicamente. El número de los islotes difiere en las distintas porciones de la glándula; son más abundantes en la cola del órgano que en la cabeza. En las preparaciones histológicas ordinarias todas las células de los islotes de Langerhans parecen ser de un tipo, pero, usando métodos especiales de fijación y de coloración, se ha demostrado por lo menos tres clases celulares diferentes en el páncreas.

Se distinguen principalmente por el carácter de sus gránulos citoplasmáticos. Una de ellas el Alfa o célula A, tiene gránulos insolubles en alcohol; los gránulos son finos y uniformemente distribuidos; este tipo de célula constituye sólo una pequeña proporción de los islotes.

Las células Beta o B forman la mayor parte de la masa de los islotes, están dispuestas en cordones en los que los límites

celulares individuales son difíciles de ver; su citoplasma encierra gránulos solubles en alcohol. Un tercer tipo celular, célula Delta o D ha sido descrito por Bloom, constituye una proporción pequeñísima de las células.

Un cuarto tipo celular ha sido descrito por Bensley en el cobayo (hasta ahora no se ha observado en el hombre); su núcleo es similar al de las células A, pero su citoplasma no contiene gránulos: parecen ser formas generatrices de células alfa.

La diferenciación existente entre las células A, B, C y D se hace por medio de coloraciones especiales. Las células A se colorean de rojo con la floxina (floxina-hematoxilina de gomori). Su protoplasma presenta unas finas granulaciones más intensamente coloreadas, y la membrana es bien distinta. Se cree que estas células son formas inmaduras de las células B y se les atribuyó también un cierto papel en el metabolismo de los lípidos.

Las células B, en mayor número que las A (relación de 5:1) toman coloración azul con gruesas granulaciones proto-plasmáticas coloreadas: sus membranas son menos diferenciables. Estas células son las productoras de insulina.

PLAN DE EXPERIMENTACION

Numerosas son las investigaciones hechas sobre la acción biológica de la insulina tanto en el organismo normal como en la diabetes experimental y en la humana; al contrario, pocas y fragmentarias son las investigaciones efectuadas sobre las modificaciones histológicas de los islotes de Langerhans. Con el descubrimiento de la insulina se hizo posible bajar directamente el nivel de la glucosa en la sangre e impedir las desviaciones del intercambio que provoca la quetonemia.

He creído que podría ser importante el estudio de las modificaciones que pudieran sufrir los islotes de Langerhans cuando la función de estos fuese estimulada al máximo y cuando esta función, igualmente, fuese al máximo restringida. Si algunas modificaciones en la histología de los islotes resultare de éstas, contrapuestas condiciones, podríamos obtener conclusiones que darían luz sobre la comprobación de la función endócrina de los islotes del páncreas.

La posibilidad de provocar con el "alloxan" una destrucción limitada en forma exclusiva, de los islotes de Langerhans, o de

regenerar estos mismos islotes con la insulina, sería otro elemento de gran valor para la comprobación de la función endócrina del páncreas.

Las eventuales modificaciones histológicas de los islotes en los estados opuestos de niveles glicémicos provocados experimentalmente, deberían permitir verificar una posible regeneración celular de la parte endócrina del páncreas.

El plan de trabajo en la parte experimental ha sido el siguiente:

1) Suministrar a perros fuertes cantidades de azúcar y por períodos largos utilizando la vía bucal, subcutánea, intramuscular, endovenosa controlando las variaciones del azúcar sanguíneo y urinario.

2) Verificar histológicamente el estado de los islotes, por medio de una biopsia del páncreas después del largo período de suministración de hidratos de carbono.

3) Inmediatamente después de la intervención, proporcionar al animal un tipo de alimentación pobre en carbohidratos e inyectar diariamente cantidades de insulina aptas a mantener un nivel glicémico bajo; mantener tal estado por un largo período.

4) Verificar histológicamente el comportamiento de los islotes por medio de una biopsia del páncreas después del relativo período de estado hipoglicémico.

5) Devolver en sus condiciones normales al perro por medio de una dieta apropiada.

6) Verificar histológicamente al páncreas después de algunos días de la suspensión de todo tratamiento.

7) Verificar toda esta serie de experimentaciones en perros con diabetes "alloxanica".

Experimentación:

14 Marzo 1949.

Perro N° 1 loba pelo liso colorada oscura. Peso Kg. 12.400.

Alimentación exclusiva de carbohidratos (mazamorra, maíz, papas).
Endovena 2 veces diarias 5 gm. Glucosa hasta el 25 Marzo.

18 Marzo

Glicemia (sangre venosa—según Met. Hagedorn-Jensen), 0,86%.

Endovena desde el 25 Marzo hasta el 39, gm, 8-2 vec. diarias de glucosa.

28 Marzo

Glicemia gm. 0,72%.

Desde el 30 hasta el 7 Abril inyecc. sub. 2 veces diarias de 100 cc. Sol. Glucosada 40% y una vez diaria 50 gm. de azúcar por vía bucal.

7 Abril

Glicemia 0,94%.

8 Abril

Biopsia del pancreas (narcosis morfinica que se empleó para todas las intervenciones).

En los 24 días: dieta exclusiva de carbohidratos; gm. 1326 de glucosa por vía parenteral y enteral.

Una hora antes de la interevención 4 Un. de Insulina Zinc Prot, y la misma cantidad diaria hasta el día 14 de Abril.

Desde el día 14 hasta el día 18 8 Un. de Insulin.

Desde el día 19 hasta el 10 de Mayo diariamente 16 Un. Insulina. Alimentación: carne y agua.

26 Abril.

Peso Kg. 12.800.

5 Mayo

Peso Kg. 13.

10 Mayo

SEGUNDA BIOPSIA del pancreas. Kg. 13.

Al momento de la segunda biopsia el perro había recibido 336 Un. de insulina; dieta sin hidratos.

17 Mayo

El perro está bien. Peso Kg. 12.

28 Mayo

TERCERA BIOPSIA del pancreas.

Peso Kg. 13.400 Desde el día 17 hasta el 28 dieta mixta a voluntad.

14 Marzo

Perro Nº 2, loba pelo largo, café obscuro, mano lz. blanca.

Peso Kg. 11.

Alimentación exclusiva de carbohidratos. Endovena 2 veces diarias hasta el 25 de Marzo gm. 5 de glucosa.

18 Marzo

Glicemia 0,90%.

Desde el día 25 hasta el 30 end. gm. 8 de glucosa 2 veces diarias.

28 Marzo

Glicemia 0,65%.

Desde el día 30 hasta el día 7 Abril inyección subcutánea 2 veces diarias de cc. 100 Sol. glucosada 40% y una vez diaria gm. 50 de azúcar por vía bucal.

7 Abril

Glicemia 0,92%

8 Abril

Biopsia del pancreas.

Durante los 24 días de alimentación exclusiva de carbohidratos recibió por vía parenteral y enteral gm. 1236 de glucosa.

Una hora antes de la intervención y hasta el día 14 Abril y cada 24 h. 4 Un. de Insulina Zinc Protamin.

Desde el día 14 hasta el 18 Abril 8 Un. de Insulina Zinc Protamin. Alimento, carne.

19 Abril

El perro se encontró muerto: vivía junto a otro perro diabético aloxánico y por esto fué muerto y casi enteramente devorado; se encontró del perro 2 casi solo el esqueleto, pocos residuos de los órganos abdominales. Se pudo encontrar y examinar una porción del pancreas. El perro había recibido 56 Un. de Insulina antes del 11. examen.

12 Abril

Perro Nº 4 negro, frente, mangas, patas blancas H.

Peso Kg. 19.

Alimentación exclusiva de carbohidratos.

Recibe 2 veces diarias por vía subcutánea e intramuscular cc. 100 de Sol. de Glucosa al 40%; por vía bucal gm. 50 de azúcar. Este tratamiento se continúa hasta el día 5 Mayo; el perro recibe durante 24 días gm. 12000 de azúcar por vía bucal y gm. 1920 de glucosa por vía parenteral.

La reacción local fué bastante marcada y el estado del perro decaído; se alimentava poco y quedava casi todo el día echado y somnolento; el a. no reaccionaba a las maniobras de las intervenciones diarias en la forma acostumbrada por los otros animales.

6 Mayo

BIOPSIA DEL PANCREAS.

Glicemia 0, 86%.

Peso Kg. 16.

Una hora antes de la intervención y hasta el día 19 de Mayo el perro recibe cc. 0,50 de Insulina Zinc Protamin cada 24 h. En total recibió 330 Un. de Insulin.

19 Mayo

SEGUNDA BIOPSIA DEL PANCREAS.

Kg. 16.

Glicemia 0, 65%.

El tipo de alimento desde el día 6 hasta el día 19 de Mayo fué de carne y agua.

27 Mayo

Peso Kg. 15.400.

3 Junio

Glicemia 0,73%.

Peso Kg. 17.

TÉRCERA BIOPSIA DEL PANCREAS después de haber recibido 15 días de dieta mixta.

12 Abril

Perro Nº 3º negro entero, orejas largas, M.

Peso Kg. 15.

Alimentación en prevalencia de carbohidratos.

Recibe 2 veces diarias por vía subcutánea e intramuscular cc. 100 de Sol. glucosada al 40%; por vía bucal gm. 50 de azúcar.

Este tratamiento se continúa hasta el día 5 Mayo recibiendo gm.

1900 de glucosa por vía parenteral y gm. 1200 por vía oral.

6 Mayo.

BIOPSIA DEL PANCREAS.

Glicemia 0,92%.

Peso Kg. 13.800.

Desde el día de la intervención hasta el día 19 el perro recibe 20 Un. de Insulina Zinc Protamin cada 24 h.

19 Mayo

SEGUNDA BIOPSIA DEL PANCREAS

Peso Kg. 13.800

Glicemia 0, 78%

El tipo de alimentación desde el día 6 hasta el día 19 Mayo fué de carne.

18 Abril

Perro Nº 5 colorado entero, orejas largas, M.

Peso Kg. 11.

Alimentación exclusiva de carbohidratos.

Recibe hasta el día 6 Mayo 2 veces diarias inyecciones subcutáneas e intramusculares de cc. 100 de una Sol. de Glucosa al 40% y por os gm. 50 de azúcar diarios.

6 Mayo

BIOPSIA DEL PANCREAS.

Antes de la primera biopsia recibió el perro gm. 1440 de glucosa por vía parenteral y gm. 900 de azúcar por vía bucal.

6 Mayo.

Glicemia 1%.

Peso Km. 11.

Decurso aparentemente bueno. Murió repentinamente el 9 Mayo.

Autopsia: Embolia de la pulmonar.

Antes de la muerte se habían inyectado 60 Un. de Insulina Zinc Protamin.

12 Abril

Perro Nº 6 negro con pintas blancas, M.

Peso Kg. 11.700.

Glicemia 0,97%.

Alimentación exclusiva de carbohidratos. Recibe dos veces diarias por vía subcutánea e intramuscular 200 cc. de Sol. glucosada al 40%; por vía bucal gm. 100 de azúcar cada 24 h.

Este tratamiento se continúa hasta el día 5 Mayo; es decir el perro recibe 2400 gm. de azúcar por vía bucal y gm. 3840 por vía parenteral.

6 Mayo

BIOPSIA DEL PANCREAS.

Peso Kg. 10.800.

Glicemia 0,98%.

Una hora antes de la intervención hasta el día 19 Mayo el perro recibe cada 24 h. 20Un. de Insulina Zinc Protamin; en total 300 Un.

19 Mayo

BIOPSIA DEL PANCREAS.

Peso Kg. 10.800.

Glicemia 0,98%.

Una hora antes de la intervención hasta el día 19 Mayo el perro recibe cada 24 h. 20 Un. de Insulin. Zinc Protamin; en total 300 Un.

19 Mayo

SEGUNDA BIOPSIA DEL PANCREAS.

Peso Kg. 12.400.

Glicemia 0,76%.

Alimentación desde el día 6 hasta el día 19 fué de carne.

Postoperatorio bueno. Dieta mixta.

31 Mayo

TERCERA BIOPSIA DEL PANCREAS.

Peso 12.200.

18 Abril

Perro Nº 7 blanco y negro; orejas largas, M.

Peso Kg. 14.200.

Glicemia 0,74%.

Alimentación exclusiva de hidratos de carbono. Recibe el perro 2 veces diarias por vía subcutánea e intramuscular cc. 200 de Sol. glucosada al 40%; por vía bucal gm. 100 de azúcar cada 24 h.

Este tratamiento se continúa hasta el día 11 Mayo.

11 Mayo

BIOPSIA DEL PANCREAS

Peso Kg. 14.400.

Glicemia 0,86%.

Una hora antes de intervención y hasta el 25 de Mayo el perro recibe 24 Un. de Insulina Zinc Protamin cada 24 h; en total 336 Un.

25 Mayo

SEGUNDA BIOPSIA DEL PANCREAS.

Peso Kg. 14.400.

Glicemia 0,67%.

Alimentación desde el 11 hasta el 25 Mayo: carne.

Postoperatorio bueno. Dieta mixta.

4 Junio

TERCERA BIOPSIA DEL PANCREAS.

Peso Kg. 14.200.

22 Septiembre 1948.

Perro NEW colorado, pelo liso, lobo: diabético aloxánico.

25 Enero

Glicemia 1,96%.

Peso Kg. 13.

BIOPSIA DEL PANCREAS.

27 Enero

Glicemia 1,50%.

31 Enero

Glicemia 1,43%.

Peso Kg. 14.

Desde el 1 Febrero hasta el 1 Abril recibe 20 Un. de Insulina Zinc

Protamin cada 24 h.

4 Febrero

Glicemia 1,44%.

10 Febrero

Peso Kg. 14.

18 Febrero

Peso Kg. 15.600.

21 Febrero

Glicemia 1,30%.

7 Marzo

Glicemia 1,93%.

22 Marzo

Peso Kg. 16.200.

28 Febrero

Peso 15.600.

29 Marzo

Glicemia 0,94%.

1 Abril

SEGUNDA BIOPSIA DEL PANCREAS.

8 Abril

Peso Kg. 16.

21 Abril

Glicemia 2,05%.

Desde el día 21 hasta el 28 Abril 32 Un. diarias de Insulina Zinc

Protamin.

28 Abril

TERCERA BIOPSIA DEL PANCREAS.

Glicemia 3,52%.

Peso Kg. 16.

3 Mayo

Muere. Autopsia: peritonitis purulenta.

26 Abril

Perro Chita blanco con negro, pelo largo. Diabético aloxánico.

Peso Kg. 11.400.

28 Abril

Glicemia 2,33%.

5 Mayo

Peso Kg. 10.600.

17 Mayo

Glicemia 0,85%.

Peso Kg. 10.600

19 Mayo

BIOPSIA DEL PANCREAS.

Hasta el día 8 Junio recibe 20 Un. de Insulina Zinc Protamin cada 24 h.

8 Junio

SEGUNDA BIOPSIA DEL PANCREAS.

RESUMEN DE LOS EXAMENES HISTOLOGICOS DE LAS BIOPSIAS DEL PANCREAS

Las biopsias del páncreas se hicieron todas en la extremidad caudal, respectando en lo posible los vasos que siguen a lo largo la glándula; no se utilizó para el examen histológico la parte que presentaba evidencia de reacción conectival. La fijación del tejido se hacía inmediatamente, repartiendo en dos partes el pedacito bióptico utilizando para la una la solución de formalina al 10% y para la otra el líquido de Bouin. Inclusión en parafina; cortes seriados. Coloración la usual de hematoxilina eosina.

Los resultados de los exámenes histológicos pueden ser reunidos en una descripción única: en cada caso se pudo observar un comportamiento igual del elemento insular. Las modificaciones y las alteraciones observadas difieren sólo en intensidad.

La verificación histológica de los islotes por medio de la biopsia del páncreas del perro mantenido por un largo período

con un tipo de alimentación a base exclusiva de hidratos de carbono demuestra que: los ISLOTES SON PEQUEÑOS Y RAROS.

Raros no tanto porque los elementos de muchos islotes aparecen tan reducidos que ya no forman en el parénquima verdaderos y propios islotes, sino pequeños grupos de células entre los lobulillos acinosos pancreáticos. Se observa además otro detalle histológico siempre en la fase experimental antes anotada, es decir que los epitelios de los acinos son hinchados y que la porción interna en vez de ser evidentemente **granulosa**, resulta en su mayor parte homogénea y coloreándose de manera uniforme e intensa con los colores ácidos. En los ductos y especialmente en los de pequeño calibre se encuentra un contenido homogéneo espeso fuertemente coloreado con los colores ácidos de anilina; este contenido corresponde a un producto de excreción viscoso y glutinoso.

Esta alteración de la parte exocrina es verdaderamente importante; a mi manera de ver parece no estar en relación con una primitiva modificación de la función del parénquima acinoso provocada por fuerte estimulación, sino la consecuencia de la excesiva cantidad de glucosa de la sangre y de la difusión del agua desde los tejidos a los vasos o por lo menos de la disminución del agua disponible para el tejido.

La verificación de los islotes por medio de la biopsia del páncreas del perro mantenido por un largo período con un tipo de alimentación pobre en carbohidratos y con inyecciones diarias de insulina aptos a mantener un nivel bajo de azúcar sanguíneo demuestra que: **los islotes Aparecen numerosos y grandes**: los medios de los títulos están relativamente separados debido a aumento en volumen de los cuerpos celulares. Se observan además algunos cariocinesias; el parénquima acinosa no parece en alguna manera alterado. La verificación histológica de los islotes por medio de la biopsia del páncreas del perro llevado a condiciones normales después de haber interrumpido todo tratamiento demuestra que: los islotes **APARECEN MAS PEQUEÑOS EN COMPARACION CON EL CUADRO HISTOLOGICO DE LA FASE EXPERIMENTAL ANTERIOR** que podríamos llamar hipoglucémica; e igualmente se observan las alteraciones del parénquima acinoso y de los ductos excretorios observados en la primera fase experimental que podríamos indicar como hiperglicémica.

Creo que las alteraciones mencionadas y que se refieren a la biopsia del páncreas del perro que después de haber pasado a

través de una fase experimental caracterizada por una estimulación funcional anormal y a través de otra fase experimental de funcionalidad restringida, creo que se puede relacionar a un atraso en la reconstrucción del parénquima. Es posible que este hecho esté en relación con la nueva rápida aparición de la función insular con un cierto grado de agotamiento del parénquima frente a una funcionalidad no excesiva pero rápidamente aumentada.

La regeneración de parte de las células de los islotes ha sido seguramente bien EVIDENTE EN LOS PERROS ALLOXANICOS después del tratamiento prolongado con insulina.

La biopsia del páncreas practicada en la fase hiperglicémica provocada por el "alloxan" demuestra graves alteraciones insulares. Casi no existen verdaderos islote, solamente pocas células a lo largo de los vasos y entre los lobulillos del parénquima. Predomina un aspecto fibroso, hay prevalencia de desarrollo de células fibroplásticas; la presencia de pequeños nódulos hialinos y fibrosos entre el tejido parenquimatoso hacen suponer que están en lugar de islotes necrosados por el proceso bioquímico del "alloxan".

La posibilidad de una regeneración de las células de la parte endócrina del páncreas y la desaparición de la sintomatología diabética son hechos conocidos; las lesiones pancreáticas producidas por el "alloxan" parecen ser de tipo reversibles.

En los perros diabéticos alloxánicos el tratamiento insulínico prolongado logró aparentemente modificar los islotes no afectados. Los islotes controlados histológicamente por las biopsias después del tratamiento insulínico son GRANDES; los núcleos de las células se presentan separados uno del otro debido al aumento en volumen de los cuerpos celulares. Existen algunas cariocinesis.

Los resultados observados en los varios experimentos permiten declarar que existe la posibilidad, al control histológico, de una regeneración de los islotes de Langerhans después de un largo estado hipoglicémico.

La literatura médica que se refiere a este argumento no es muy rica; el problema de una regeneración celular de los islotes ha sido poco estudiado; existen sin embargo investigaciones efectuadas con un plano experimental distinto del mío y algunas comprobaciones autópticas de diabéticos tratados por

mucho tiempo con insulina que hacen admitir la posibilidad de la regeneración insular.

Allen experimentando en perros observó que si quitaba la mayor parte del páncreas, el animal sobrevivía sólo si la dieta era calóricamente insuficiente; la función del páncreas era de inmediato alterada si los alimentos eran aumentados.

Con estas observaciones experimentales y comparando lo que ocurre en el hombre diabético que no observa la dieta Allen practicó el examen histológico de los islotes de Langerhans en forma comparativa en los perros en los cuales los residuos del páncreas eran insuficientes y en los que la dieta excesiva había llevado a ser insuficiente el residuo del páncreas. Seguramente demostrativos son los resultados obtenidos por el autor.

Allen observó que en los casos de agotamiento funcional las células BETA son llenas de vacuolas, hinchadas y sin granulación hasta tienden a desaparecer, mientras las células ALFA no presentaban alteraciones. Interviniendo a tiempo, es decir volviendo al estado de ayunas ALLEN vió restablecerse la funcionalidad del páncreas.

En CANADIAN MED. ASS. JOURNAL pág. 746 vol. XLV se da la descripción de un niño diabético de 8 años de edad, tratado por 20 meses con insulina con mejorías clínicas evidentes; aumento de peso, aumento de la tolerancia de los hidratos de carbono. Este niño vino a muerte por accidente automovilístico y presentó un páncreas con fibrosis y hianilosis interlobular y varios puntos con marcada proliferación de los islotes de Langerhans y gran aumento en número de las células.

Los míos resultados experimentales andan de acuerdo con las observaciones clínicas de la diabetes; demuestran que el parénquima insular agotado puede regenerarse con el descanso y explican como el tratamiento insulínico pueda conseguir el mismo efecto exonerando al páncreas de la propia función.

CONCLUSIONES

1) Después de haber suministrado durante largo período fuertes cantidades de azúcar por vía bucal, intramuscular y endovenosa, la biopsia del páncreas del perro demuestra que: **LOS ISLOTES DE LANGERHANS SON RAROS Y PEQUEÑOS.** Los elementos de muchas islas son reducidos y tan pequeños que ya

no forman verdaderas islas, sino pequeños grupos celulares entremezclados a los lobulillos pancreáticos acinosos.

Existen además alteraciones de la parte exócrina pancreática; los epitelios se presentan hinchados y la porción interna en vez de ser granulosa es difusamente homogénea.

2) Después de haber suministrado a los mismos perros por un largo período una dieta pobre en carbohidratos e inyecciones diarias de insulina, la biopsia del páncreas demuestra que: **LOS ISLOTES DE LANGERHANS APARECEN NUMEROSOS Y GRANDES**, los núcleos de las células están relativamente separados debido al aumento en volumen de los cuerpos celulares. Se observan alguna cariocinesis; el parénquima acinoso no parece de alguna manera alterado.

3) Después de haber llevado los mismos perros a condiciones normales interrumpiendo todo tratamiento y suministrando dieta mixta la biopsia del páncreas demuestra que: **LOS ISLOTES DE LANGERHANS APARECEN MAS PEQUEÑOS DE LA FASE EXPERIMENTAL ANTERIOR**, las alteraciones del parénquima acinoso se parecen a las indicadas en la primera fase experimental.

RESUMEN

Provocó el autor experimental en perros un largo período de estimulación funcional del páncreas: en los mismos perros después de la biopsia pancreática, restringió al máximo la función.

El estudio histológico comparativo de las biopsias de páncreas en los distintos estadios lleva a la conclusión que las células de los islotes de Langerhans se regeneran.

El estudio histológico de las biopsias del páncreas en perros diabéticos alloxánicos en distintos estadios de la enfermedad demuestra la presencia de grandes islotes de Langerhans en probable fase vicaria.

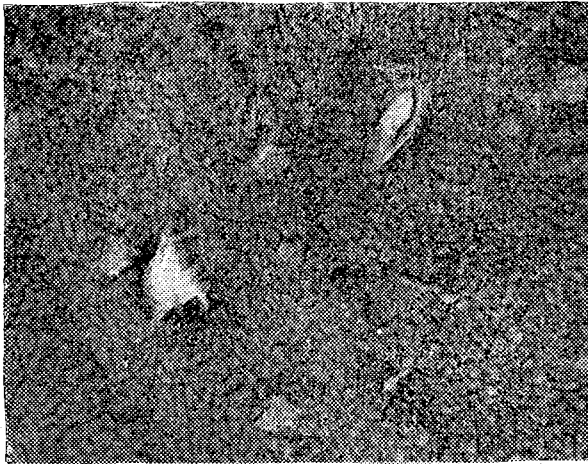
BIBLIOGRAFIA

- 1) ALLEN — Journ. Am. Med. Ass. Vol. 81 1933 pág. 1330.
- 2) ALLEN—Journ. of Metab. Res. Vol. 3, 61. 1936.
- 3) BANTING, BEST, COLLIP, MACLEOD—Zeitsch. f. Phys. Ch. Vol. 60. 1924.

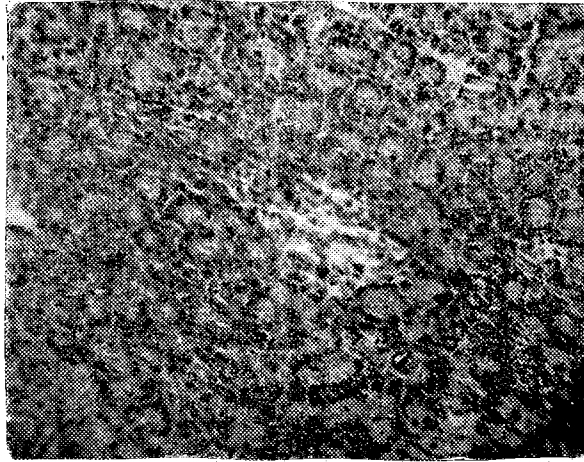
- 4) BAJLEY-HISTOLOGIA ED. 1946.
- 5) BAJLEY — J.A.M.A. vol. 122, 1943 pág. 1165.
- 6) B BERTHOUD—La Presse Med. N° 63, 1946, pág. 875.
- 7) DUNN MCLETCHE—Lancet 1943 pág. 384.
- 8) FIORIO C. e BRUNI B., Gior. Batt. Immun. Vol. 102, 1945, pág. 114.
- 9) HOUSSAY y colaboradores—Science Vol. 102, 1945 pág. 114.
- 10) HOUSSAY J. A. M. A. vol. 133, 1948 pág. 195.
- 11) HOUSSAY J. A. M. A. vol. 132, 1948 pág. 236.
- 12) MUGGIA — Riv. Med. Sub. 1926 N° 5.
- 13) MUGGIA —Arch. per le Sc. Med. Vol. L 1927 pág. 185.
- 14) SOULA — Precis de Physiologie Ed. 1947.



**Fig. 1—120 X.—Biopsia del pancreas de un perro después de largo tratamiento con carbohidratos (dieta y glucosa parenteral y bucal).
No se encuentran islotes, alteraciones de la parte esocrina del pancreas.**



**Fig. 2—120 X.—Biopsia del pancreas de un perro después de largo tratamiento insulínico.
Los islotes aparecen grandes y numerosos.**



**Fig. 3—400 X.—Biopsia del páncreas de un perro diabético aloxánico tratado
largo tiempo con insulina.
Se ve un grande islote de Langerhans.**