

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD NACIONAL DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES



REGULACION DE LA GLUCEMIA EN EL HOMBRE
POR EFECTO NEUROGENICO DE LA INSULINA

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
Especialista en Endocrinología y Nutriología
P r e s e n t a

ROBERTO AGUILAR MALDONADO



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

INTRODUCCION	1
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	6
ANTECEDENTES CIENTIFICOS	15
HIPOTESIS DE TRABAJO	18
MATERIAL Y METODOS	18
RESULTADOS	20
DISCUSION	23
CONCLUSIONES	30
RESUMEN	33
RECONOCIMIENTOS	34
BIBLIOGRAFIA	35

Al Lic. Alexis Eugenio Aguilar.

In memoriam.

A la Profra. María Maldonado Araujo.

*Al Servicio de Endocrinología del Hospital
General Centro Médico La Raza, y muy
especialmente al jefe del mismo, Dr.
Gabriel Escobar Cauz, por despertar en mí
la inquietud de la investigación.*

INTRODUCCION

La diabetes mellitus es un padecimiento sistémico caracterizado por déficit en la producción o acción de la insulina, trastornos metabólicos de los glúcidos, lípidos y proteínas, así como alteraciones vasculares generalizadas. Esta enfermedad representa un problema socio-económico de enorme importancia por diversas razones, pudiendo citarse:

- A. La gran masa poblacional que la padece.
- B. El aumento significativo de personas que la manifiestan cada año.
- C. Su carácter crónico, incurable, progresivo e incapacitante, que exige procedimientos preventivos en todas las etapas del padecimiento.
- D. La elevada invalidéz por las mal llamadas "complicaciones tardías" de la diabetes como son la retinopatía, nefropatía, neuropatía y lesiones macro y microangiopáticas de las extremidades.
- E. Por lo costoso de su atención.
- H. Por su elevado índice de mortalidad.

El I.M.S.S. informa a través de su Departamento de Estadística que hasta el 30 de septiembre de 1975, existía un total de 15 618 721 derecho habientes en el país, calculándose que de ellos 380, 468 son diabéticos conocidos, ésta última cifra se eleva a 760 936 individuos si tenemos en cuenta que existe acuerdo internacional en el sentido de que hay un diabético desconocido por cada enfermo diagnosticado. Respecto al índice de prevalencia de la diabetes mellitus en la población general, la Jefatura de Servicios de Medicina Preventiva del Instituto Mexicano del Seguro Social, calculó

para el año de 1975 una prevalencia del 2.5% en el Sector Norte del Distrito Federal y Valle de México (1).

La naturaleza familiar de la diabetes mellitus fue reconocida desde 1574 por Rondolet y en 1696 por Morton.

Sin embargo el defecto primario involucrado en la herencia biológica todavía no ha sido definido, pensándose actualmente que es un padecimiento multifactorial, genéticamente hablando, cuya expresividad es variable (2).

Se han propuesto múltiples teorías patogenéticas de las que citaremos las más consistentes:

1. Síntesis defectuosa de insulina. Postula la producción de una insulina "anormal" fisiológicamente inactiva. Se ha pensado que ésta insulina "anormal", sería un precursor de la misma llamado pro-insulina, o bien una fracción plasmática denominada "big-insulin" que guarda relación con la pro-insulina y quizá con sus productos intermedios (péptido C y otros compuestos).
2. Liberación insulínica defectuosa. Se ha comprobado desde el advenimiento del radioinmunoanálisis para insulina plasmática que los diabéticos estables tipo adulto presentan disminución de la liberación de insulina posteriormente a un estímulo específico con glucosa por vía oral.

En las curvas de secreción insulínica obtenidas es apreciable la falta de incremento adecuado de la hormona en la primera fase de liberación y aumento significativo de la insulina inmuno-reactiva en la segunda fase. Este patrón característico fue advertido primero por Berson y Yalow en 1960.

3. Enfermedad capilar primaria. Expresa que el daño microangiopático observado en la diabetes mellitus no es secundario a la misma, sino el cambio primario en el desarrollo del padecimiento y causa de éste. Se apoya en alteraciones de la membrana basal capilar de sujetos sin intolerancia a los carbohidratos, que posteriormente desarrollan diabetes mellitus, así como en la ausencia de esas lesiones en diabetes secundaria a pancreatitis.
4. Enfermedad auto-inmune. Ha sido posible obtener anticuerpos homólogos para insulina en el hombre. En la diabetes juvenil se encuentran alteraciones histológicas consistentes en cambios inflamatorios e infiltración linfocítica de los islotes. En un grupo de diabéticos no tratados con insulina el consumo del complemento estaba aumentado, y por último existe asociación frecuente de anemia perniciosa y tiroiditis con la diabetes mellitus. Reportes recientes apoyan que la diabetes insulino-dependiente es una enfermedad de "auto-agresión" ya que los linfocitos de éstos pacientes muestran citoadherencia y citotoxicidad aumentadas contra células de insulinoma humano "in vitro".

5. Enfermedad pancreática bi-hormonal. Se ha demostrado hiperglucagonemia no supresible por infusión de glucosa ni por aplicación de insulina en la diabetes humana. Esto puede representar un defecto hereditario comparable del par celular alfa y beta de los islotes pancreáticos. Estudios hechos al respecto sugieren que no se trata de una consecuencia del estado crónico diabético. La actividad glucogenolítica, gluconeogénica y lipolítica del glucagon pone de manifiesto el importante papel que puede desempeñar en la patogenia.
6. Antagonismo insulínico. Vallance y Owen describieron en 1955 un antagonista insulínico plasmático al que denominaron sinalbúmina. Sin embargo, estudios posteriores de investigadores reconocidos no concuerdan con los hallazgos originales.
7. Infección viral. Propone que la diabetes mellitus de comienzo agudo, tal como la diabetes inestable tipo juvenil, puede ser el resultado de una infección viral de los islotes de Langerhans. Se basa en el incremento de diabetes insulino-dependiente en pacientes menores de 30 años de edad coincidiendo con infecciones por virus Coxsackie tipo B-4 y en la elevación de los títulos de anticuerpos contra éstos virus en los tres meses siguientes a la infección, la cual es mayor que en los sujetos normales. Esta teoría carece de bases sólidas ya que no puede excluirse la posibilidad de que la virosis actúe como un factor precipitante en un paciente pre-diabético.

No podemos dejar de citar los hallazgos de C. Ronald Kahn y colaboradores referentes a alteraciones de los receptores para insulina en los monocitos de pacientes con acantosis nigricans (que tenían insulino-resistencia), en los que pudo identificar en unos casos defectos primarios del receptor y en otros la presencia de anticuerpos circulantes contra los receptores insulínicos. La participación de éstos mecanismos en la diabetes podría ser de gran importancia.

Las múltiples teorías patogénicas invocadas demuestran que nuestros conocimientos sobre la diabetes mellitus distan mucho de ser completos (2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Se admiten clásicamente dos tipos fundamentales de diabetes mellitus:

Primaria o hereditaria y la diabetes secundaria o adquirida, siendo esta última consecutiva a extirpación, inflamación, neoplasia o hemocromatosis del páncreas.

Dentro de la diabetes primaria existen dos tipos bien delimitados:

el inestable, caracterizado por su comienzo temprano (antes de los 30 años de edad), hipoinsulinemia, tendencia a la cetoacidosis y presencia en mayor o menor grado de macro y microangiopatía precoz, en una palabra se distingue por su insulinodependencia y evolución rápida de las lesiones vasculares. El segundo tipo es la diabetes estable, tiene su comienzo hacia la quinta década de la vida, cursa con niveles normales, hipernormales o ligeramente subnormales de insulinemia, existe en su mayoría asociación con obesidad, hay poca tendencia a la cetoacidosis y buena respuesta con la reducción de peso e hipoglucemiantes orales. A pesar de existir cierta insulino-resistencia, la estabilidad del padecimiento es notoria y más del 50% de los pacientes de este grupo no requieren insulina para su control (1,11,12).

El sistema endocrino funciona coordinadamente con el sistema nervioso, el estudio de esta relación constituye el campo de la neuro-endocrinología.

El papel del sistema nervioso en el control metabólico fué demostrado hace

más de 100 años por Claude Bernard, quien provocó glucosuria en perros mediante punción del piso del cuarto ventrículo. Por mucho tiempo hubo poco interés en esta área, sin embargo, recientemente este campo ha experimentado un resurgimiento, publicándose en los últimos años importantes descubrimientos por numerosos autores.

El páncreas recibe fibras nerviosas amielínicas simpáticas y parasimpáticas demostradas por el microscopio de luz, variando el número de fibras de especie a especie biológica. Sin embargo la relación precisa que existe entre las fibras nerviosas y las células insulares ha requerido la utilización del microscopio electrónico, a pesar de lo cual los estudios descriptivos sobre la microinervación no son claros todavía (13, 14).

A continuación citaremos algunos datos experimentales que apoyan la influencia del sistema nervioso vegetativo y del sistema nervioso central sobre la homeostasis de la glucosa.

INFLUENCIA DEL SISTEMA NERVIOSO VEGETATIVO

Se ha descrito en el perro disminución transitoria de la insulina plasmática post-vagotomía sin modificación apreciable de la glucemia y de la respuesta insulínica a estímulo con glucosa. La estimulación del vago dorsal y del vago cervical derecho e izquierdo incrementa la secreción

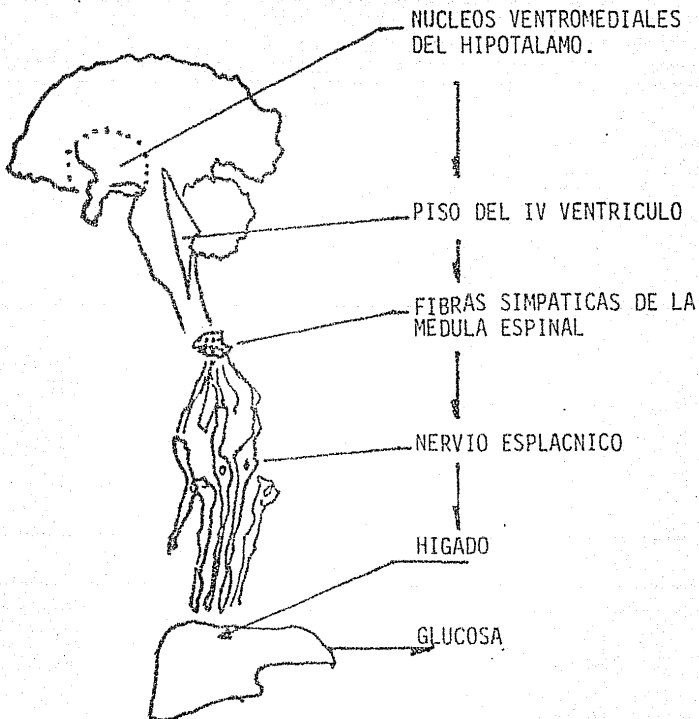
de insulina acompañada de discreto aumento de la glucemia. Esta respuesta puede bloquearse por tratamiento previo con atropina (15, 16).

Ha sido posible caracterizar tanto en el hombre como en el perro receptores alfa y beta adrenérgicos, demostrándose un tono inhibitorio basal alfa para la secreción de insulina y glucagon (17, 18). Por otra parte estudios en perros utilizando agonistas beta 1 y beta 2 adrenérgicos, sugieren que los receptores beta 2 tienen el control adrenérgico sobre la secreción insulínica y de glucagon (19).

En experimentos con animales funcionalmente adrenalectomizados se ha evidenciado tras estimulación del nervio esplácnico aumento rápido de glucosa circulante, elevación retardada de la secreción de glucagon y un aumento todavía más tardío de insulina (hormonas cuantificadas en la vena pancreática) (20). La estimulación del nervio vago dorsal incrementa tanto la secreción de insulina como de glucagon lo que explica parcialmente al menos el aumento de la glucemia en el perro o la ausencia de hipoglucemia en el baboon en vez de la esperada disminución de la glucemia mediada por liberación insulínica por influjo vagal (21). La observación de que en estas interacciones (como en otras mencionadas en las páginas siguientes) los efectos del sistema simpático son capaces de predominar sobre los del parasimpático es explicable por lo menos teleológicamente por el gran riesgo que significa la hipoglucemia para la supervivencia y la necesidad de un mecanismo de sobrecompensación para protegerse de ella. Además de la acción del sistema simpático para prevenir la peligrosa hipoglucemia, los mecanismos hipotalámico-hipofisarios involucran secreción de GH y ACTH que están presentes también (22).

INFLUENCIA DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL EN LA HOMESTASIS DE LA GLUCOSA.

En 1847 Claude Bernard provocó glucosuria en perros puncionando el piso del cuarto ventrículo, hecho conocido como "pique hyperglycemia". Este fenómeno se puede explicar en base a una descarga simpático adrenal. Sin embargo recientemente se ha reconocido en animales la existencia de una vía nerviosa que promueve glucogenólisis hepática directa. Sus eslabones son presentados diagramáticamente:



Los estudios practicados por Frohman y el grupo de Shimazu en ratas y conejos han confirmado la existencia de esta vía cuya estimulación provoca hiperglucemia rápida y liberación de insulina y glucagon, habiéndose demostrado que la hiperglucemia derivada de la liberación de adrenalina suprarrenal es un fenómeno más tardío. Shimazu al estimular el hipotálamo ventrolateral (considerado zona parasimpática) en conejos, provocó descenso de la glucemia. Esta zona hipotalámica involucra el núcleo vagal y sus nervios, terminando en el hígado. Su estimulación incrementa la actividad de la glucógeno sintetasa hepática (efecto contrario tiene la estimulación simpática) y la formación de glucógeno. Se considera que el núcleo ventromedial inhibe el área ventrolateral (22)

Estudios efectuados en el hombre por Thomas J. Merimee y colaboradores (25,26), y en animales por V. Van Lan y su grupo (27) demuestran que la hormona de crecimiento es necesaria para la secreción normal de insulina, de forma que los pacientes con deficiencia hipofisaria congénita o adquirida secretan menos insulina tras la estimulación con glucosa o arginina que las personas con función hipofisaria intacta. Lo anterior involucra a la hipófisis como un eslabón de gran importancia en el proceso integral de regulación de la glucemia.

Bernardo A. Houssay describió el fenómeno que lleva su nombre consistente en la mejoría de la diabetes de perros pancreatectomizados después de la extirpación de la hipófisis. Estos hechos se extrapolaron al ser humano como medida terapéutica en la retinopatía diabética avanzada. Se cree que la hormona de crecimiento ejerce una importante influencia en el mantenimiento de la retinopatía diabética además de aumentar la intolerancia a los carbohidratos (12,23,24).

Corroborando la influencia del sistema nervioso central en el control metabólico, se reporta en el hombre aumento de insulina inmuno-reactiva plasmática sin cambios en la glucemia bajo estado hipnótico, simulado ayuno o ingestión de alimentos (29).

La existencia de una fase cefálica para la liberación de insulina, análoga a la fase vagal de secreción ácido-gástrica se ve apoyada por los estudios de Parra y colaboradores, quienes demostraron en un grupo de adolescentes obesos aumento significativo de la insulina inmuno-reactiva plasmática sin cambios demostrables en la glucemia, al estar bajo la influencia visual y olfatoria de alimentos apetitosos. Los ácidos grasos no esterificados mostraron un moderado pero significativo descenso, sugiriendo aumento de la captación de los mismos (y/o inhibición de su liberación) sin afectar la movilización de la glucosa plasmática, quizá por prioridad en las acciones metabólicas de las hormonas en el hombre (29). El aumento máximo de la insulina inmuno-reactiva se alcanzó a los 20 minutos. Los mecanismos involucrados en este tipo de respuesta hormonal no son claros, pero probablemente son reflejos en la naturaleza, requiriendo la actividad integrada del nervio vago. La alimentación siendo un fenómeno periódico y rítmico está bajo

control reflejo, y todos los niveles del sistema nervioso, incluyendo la corteza cerebral, la formación reticular y el hipotálamo pueden jugar diferentes papeles en la facilitación o inhibición de patrones reflejos, y conducir a incremento de la secreción de insulina. El mecanismo podría ser análogo al de la fase vagal de la secreción gástrica, pero no puede excluirse la influencia simpático-adrenérgica u otros factores desconocidos.

Cabe recordar, para mejor comprensión de lo que nos ocupa, que los reflejos nerviosos son respuestas regulares del organismo, que siguen a la acción de diversos agentes, como el efecto a la causa, que utilizan vías nerviosas determinadas, contribuyen a mantener el equilibrio interno del organismo con el medio ambiente y se emparentan con los instintos, que aunque mas complejos, según Pavlov no presentan con los reflejos diferencias fundamentales. Los reflejos pueden clasificarse en dos grupos, cada uno con características bien definidas: Los reflejos congénitos o incondicionados y los adquiridos o condicionados, el conocimiento de éstos últimos se debe a I.P. Pavlov y sus trabajos sobre los mismos son ahora clásicos.

En el siguiente cuadro se hace un estudio comparativo de los reflejos congénitos y los condicionados.

ESTUDIO COMPARATIVO DE LAS CARACTERISTICAS DE LOS REFLEJOS CONGENITOS Y LOS CONDICIONADOS.

CONGENITOS	CONDICIONADOS
De la especie y hereditarios	Individuales y adquiridos
Estables	Inestables
Sin aprendizaje	Con aprendizaje
Poco numerosos	Muy numerosos
Tienen vías nerviosas propias	Aprovechan vías preexistentes
No necesitan corteza cerebral.	Interviene en algo la corteza.

(Tomado de Houssay A.B., reflejos condicionados. Fisiología Humana. Editorial El Ateneo, 1963).

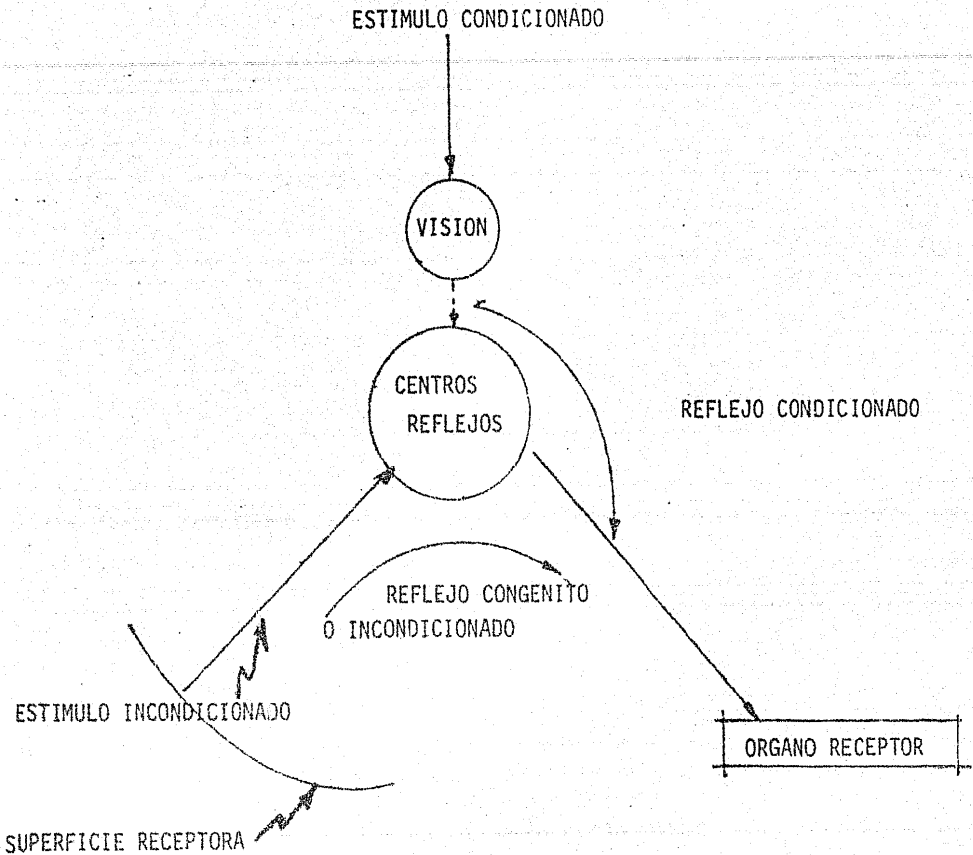
Los reflejos adquiridos o condicionados no aparecen espontáneamente sino que se adquieren en el curso de la existencia del individuo. Se caracterizan por su inestabilidad, pues desaparecen transitoriamente o se pierden con facilidad. Sólo se desarrollan sobre otro reflejo pre-existente, sea congénito o condicionado. Puede originarlos una enorme variedad de estímulos, actuando sobre cualquier receptor pero siempre utilizando las vías nerviosas propias de los reflejos congénitos. Aparecen después de un proceso formativo en el cual desempeña un papel fundamental la repetición de la acción del nuevo estímulo, asociado al estímulo absoluto o incondicionado.

En la constitución de los reflejos condicionados Pavlov creía necesaria la integridad de la corteza cerebral, hoy se sabe que no es así y que los reflejos pueden establecerse o persistir a su ablación, aunque no tan perfectos como en el animal íntegro. De acuerdo con Pavlov los estímulos condicionantes adquieren la propiedad de iniciar un reflejo al establecer una asociación temporal entre la corteza cerebral y centros subcorticales todavía no bien conocidos (30, 31).

(En lámina adjunta se esquematiza la constitución de un reflejo condicionado de tipo visual).

Existen núcleos nerviosos apenas conocidos que guardan relación con los experimentos de reflexología condicionada de Pavlov, en base a los cuales el Dr. R. Alvarez Buylia ha logrado obtener reflejos hipoglucémiantes condicionados en mamíferos intactos utilizando como estímulo incondicionado la administración de insulina (31).

Iversen y colaboradores describieron en 1971 un mecanismo de retroalimentación negativo para la secreción de insulina utilizando insulina en el páncreas perfundido y aislado de perro (32). Alvarez Buylia al estudiar este mecanismo en animales estimulando a nivel de la circulación del páncreas con microdosis de insulina (0.5 miliunidades por kg de peso), encontró que se producía hipoglucemia significativa cuyo desarrollo y magnitud fueron similares a los obtenidos por los reflejos condicionados antes referidos por lo que es lícito pensar que en ésta respuesta están involucradas vías nerviosas (33).



Esquema de constitución de un reflejo condicionado. Se muestra un reflejo visual de este tipo.

(Tomado de Houssay A.B., Reflejos Condicionados .Fisiología Humana. Editorial Ateneo,1963)

ANTECEDENTES CIENTIFICOS.

En México desde 1960 el Dr. Alvarez Buylla y colaboradores, han demostrado la posibilidad de crear reflejos condicionados hipoglucemiantes en mamíferos intactos indicando la acción del sistema nervioso en la regulación de los niveles de glucemia (34). Se estableció un reflejo condicionado después de una serie de reforzamientos en los cuales una inyección de insulina (estímulo incondicionado) a dosis apropiada para provocar hipoglucemia, fué asociada con el sonido de una campana (estímulo condicionante). La respuesta hipoglucémica condicionada fué estadísticamente similar a la obtenida con insulina. El curso temporal de la respuesta hipoglucémica a la inyección de insulina fue de 4 a 6 minutos, en tanto que la latencia de la respuesta hipoglucémica condicionada por el estímulo sonoro fué menor de un minuto, lo que implica que el mecanismo de acción participante es diferente y no mediado por secreción insulínica, ya que si éste fuera el caso su latencia debía ser la misma o mayor que la de aquella hipoglucemia producida por insulina exógena (31). Además Alvarez Buylla y Carrasco Zanini lograron formar éstos reflejos hipoglucemiantes condicionados en perros tratados con Alloxana o bien pancreatectomizados totalmente (34).

Se ha demostrado también que la vía aferente de éste reflejo se propaga por las fibras del nervio vago, ya que la vaguectomía suprime totalmente el efecto mencionado (35). En el animal hipofisectomizado y con vago

intacto no hasido posible obtener la respuesta refleja, por lo que se considera que requiere de la integridad hipotálamo-hipofisaria (36, 37).

Alvarez-Buylla postuló la existencia en el mamífero de un neuro-receptor para la insulina localizado en la circulación del páncreas (arteria gastroduodenal), que enviaría mensajes aferentes hacia el sistema nervioso central, ya que al inyectar microdosis de insulina rápida del orden de 0.5 miliunidades por kg de peso en la aorta de mamíferos intactos por abajo de la emergencia del tronco celiaco no se produce cambio en la glucemia. La inyección de la misma microdosis por arriba de dicho tronco (del que nacen las arterias que irrigan el páncreas) produce una respuesta hipoglucemiante significativa. (31, 33). Para obtener dicha respuesta se requiere la integridad del nervio vago y la glándula hipófisis, ya que no puede producirse en el animal con lesión de éstas estructuras, como fue citado en líneas anteriores.

Este neurorreceptor se ha intentado estimular con soluciones salinas, soluciones glucosadas y estímulos mecánicos sin obtener la hipoglucemia significativa antes señalada (38). Se han inducido reflejos hipoglucemiantes condicionados en mamíferos y en el momento de ocurrir hipoglucemia se toma líquido cefalorraquídeo de los ventrículos cerebrales y se administra a un animal receptor en el que también aparece hipoglucemia; los mismos resultados se obtienen cuando se inyecta líquido cefalorraquídeo de un animal con respuesta hipoglucémica provocada por estímulo insulínico a nivel tronco

celiaco (33). Asimismo, la inyección de sangre de ratas con hipoglucemia condicionada reflexológicamente a ratas receptoras provocó en éstas respuesta hipoglucémica aparente a los 5 minutos; los experimentos de control muestran que la sangre procedente de animales no condicionados carece de este efecto (31).

El anterior conjunto de datos experimentales permite suponer un comportamiento de la insulina hasta hoy desconocido ya que además de sus efectos clásicos sobre la membrana celular y la homeostasis de la glucosa en general, puede desencadenar un reflejo que a su vez produce la liberación de una neurosecreción con efecto hipoglucemiante (31). Esta hipoglucemia se considera consecuencia de la captación aumentada de glucosa por el tejido nervioso y muscular (33). Por lo que es posible que en esas condiciones los animales estudiados cursen con hipoglucemia circulatoria con aporte normal o aumentado de glucosa a dichos tejidos, lo que explicaría por qué niveles de glucemia inferiores a 10 mg % no provoquen signos clínicos de hipoglucemia.

HIPOTESIS DE TRABAJO

Las anteriores posibilidades estudiadas en el animal plantean una solución colateral para algunos problemas de la homeostasis de la glucosa, por lo que nos propusimos investigar la existencia de este efecto neurogénico de la insulina en el hombre.

MATERIAL Y METODOS.

Se estudiaron seis pacientes, cuatro hombres y dos mujeres cuyas edades fluctuaban entre 22 y 74 años. Tres de ellos portadores de nefropatías diversas sin insuficiencia renal; dos con lesiones valvulares cardíacas sin insuficiencia miocárdica y uno con diabetes mellitus secundaria a pancreatitis crónica calcificante. En todos ellos fué necesario practicar cateterismo cardioangiográfico por motivos diversos.

Los estudios se realizaron en las condiciones habituales de una sala de Hemodinamia, cateterizando las arterias viscerales con la técnica percutánea trans-arterial descrita por Seldinger en 1953 (39), empleando catéter cobra 7F. En los dos primeros casos una vez localizado el tronco celiaco, se procedió a inyectar microdosis de insulina bovina de acción rápida (0.5 miliunidades por kg de peso), tanto por abajo como por arriba de dicho tronco, reproduciendo la técnica descrita por Alvarez Buylla citada en párrafos anteriores. Se cuantificó la glucemia durante cinco

minutos cuando la inyección se hizo por abajo del tronco celiaco y por 18 minutos cuando se realizó por arriba del mismo. Dado que se observó hipoglucemia significativa, al inyectar la microdosis arriba del tronco celiaco, en los cuatro casos siguientes se llevó a cabo determinación simultánea de insulina inmunorreactiva y glucosa.

La determinación de glucosa e insulina se efectuó en sangre arterial aórtica y en un caso simultáneamente en venas superhepáticas.

El método usado para cuantificación de la glucosa es el descrito por F.H. Schmidt (40). Las cifras normales en condiciones de ayuno son de 70 a 100 mg %.

La insulina plasmática se cuantificó empleando el método radioinmunoanalítico ideado por Berson y Yalow (41), separando con carbón dextrano. Los valores normales en ayuno van de 5 a 50 micro U/ml.

Siempre se mantuvieron permeables dos venas periféricas en extremidades superiores con el fin de aportar glucosa hipertónica y otras sustancias en caso de ser requeridas. Durante todo el cateterismo se llevó un control inmediato de la glucemia utilizando tiras reactivas con glucosa oxidasa para conocer el grado de respuesta refleja y administrar glucosa endovenosa si era preciso.

RESULTADOS.

Los dos primeros casos eran pacientes en la tercera década de la vida, portadores de lesiones valvulares del corazón sin insuficiencia cardiaca. En ellos se obtuvo una hipoglucemia marcada (Figs. 1 y 2) después de la inyección de microdosis de insulina por arriba del tronco celiáco. La misma microdosis inyectada abajo de éste tronco arterial no produjo cambios ostensibles de la glucemia.

Los dos casos siguientes (3 y 4) eran pacientes de 69 y 74 años de edad respectivamente, padecían nefropatía sin insuficiencia renal, en ellos no se obtuvo respuesta hipoglucémica (Figs. 3 y 4).

De los dos casos restantes de 40 y 33 años de edad respectivamente, uno padecía pancreatitis crónica calcificante avanzada y diabetes mellitus secundaria, el otro hipertensión arterial sistémica secundaria a pielonefritis crónica retráctil. Ambos casos (Figs. 5 y 6) presentaron mínimos descensos de la glucemia que fueron tardíos respecto al curso temporal observado en los dos primeros casos, los que si pueden considerarse dentro del margen de la respuesta refleja hipogluceniante planteada.

En los 4 pacientes en los que se efectuó determinación simultánea de insulina inmuno-reactiva y glucosa, se observó que los niveles de las mismas pueden guardar correlación.

En la Fig. 3 no se observa correlación estrecha entre los niveles de insulina y glucosa, notándose que a elevaciones de insulina no corresponden necesariamente descensos en la glucemia y viceversa; como se advierte en la elevación de insulina al minuto 10, sin modificaciones de la glucemia en los 10 minutos posteriores.

En la figura 4, se aprecia una elevación de insulina de 12.5 a 25 microunidades por mililitro en el curso del primer minuto del estudio, que no tiene efecto manifiesto sobre la glucemia.

Por otra parte, en la figura 5 se muestra importante disminución de la insulinemia, que vá de 31.2 a 13.7 microunidades/ml. en los primeros 5 minutos, que se corresponde temporalmente con un moderado aumento en la glucemia.

En la figura 6 se observa una rápida e importante elevación de la insulina en el primer minuto del experimento, de 7.5 a 33.5 microunidades/ml., cuyo efecto hipoglucemiante es máximo al minuto 10.

En todos los casos se administró al final del estudio glucosa hipertónica endovenosa.

Las cifras de glucemia obtenidas de los dos casos que mostraron hipoglucemia importante (Figs. 1 y 2) se compararon con los procedentes de aque-

Los dos sin variación de la glucemia (Figs. 3 y 4), se elaboraron curvas de regresión lineal para ambos grupos, las que son marcadamente diferentes como puede verse en la gráfica número 7.

A efecto de verificar estadísticamente los resultados obtenidos en la experimentación, que muestran una clara diferencia entre los casos con franca respuesta hipoglucémica y los casos sin ella, se realizó la prueba de hipótesis nula, partiendo de que los valores medios de decremento de glucosa en ambos grupos pertenecen a la misma población.

Prueba de Hipótesis:

$$H_0 : \mu_{Pr} - \mu_{Psr} = 0$$

$$N_1 = 9$$

$$N_2 = 12$$

$$t_m = -7.38$$

$$\mu_{Pr} = 61.83$$

$$\mu_{Psr} = 98.96$$

dónde:

μ_{Pr} = Valor medio de glucosa en los casos con respuesta.

μ_{Psr} = Valor medio de glucosa en los casos sin respuesta.

Valor del estadístico t con 19 grados de libertad al nivel de significancia 0.05 : - 2.09

$$t_m = \frac{\mu_{Pr} - \mu_{Psr}}{\sqrt{\frac{1}{N_1} + \frac{1}{N_2} \left\{ \frac{\sum Pr^2 - N_1 \mu_{Pr}^2}{N_1 + N_2} - \frac{\sum Psr^2 - N_2 \mu_{Psr}^2}{N_1 + N_2} \right\}}}$$

CASO I

M. S. L. ♂ 22 AÑOS CED. 174-53-7527-AOR

DX. DOBLE LESION MITRAL Y D.L. AORTICA

MUESTRAS EN AORTA

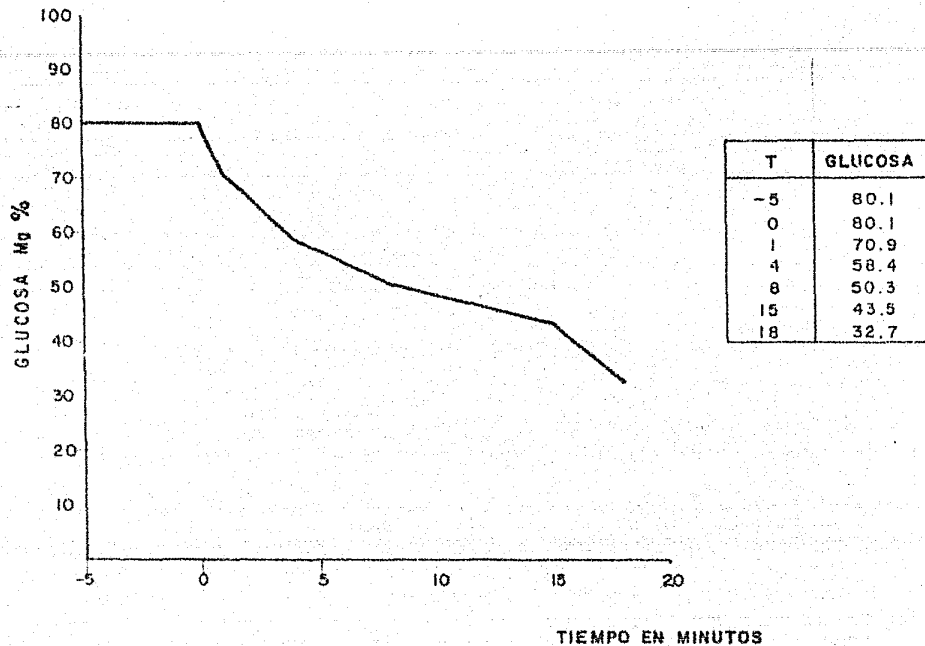


FIG. I

C A S O 2

R.R.A. ♀ 26 AÑOS CED. 170-48-3997-A

DX. ESTENOSIS SUB-AORTICA

MUESTRA EN AORTA

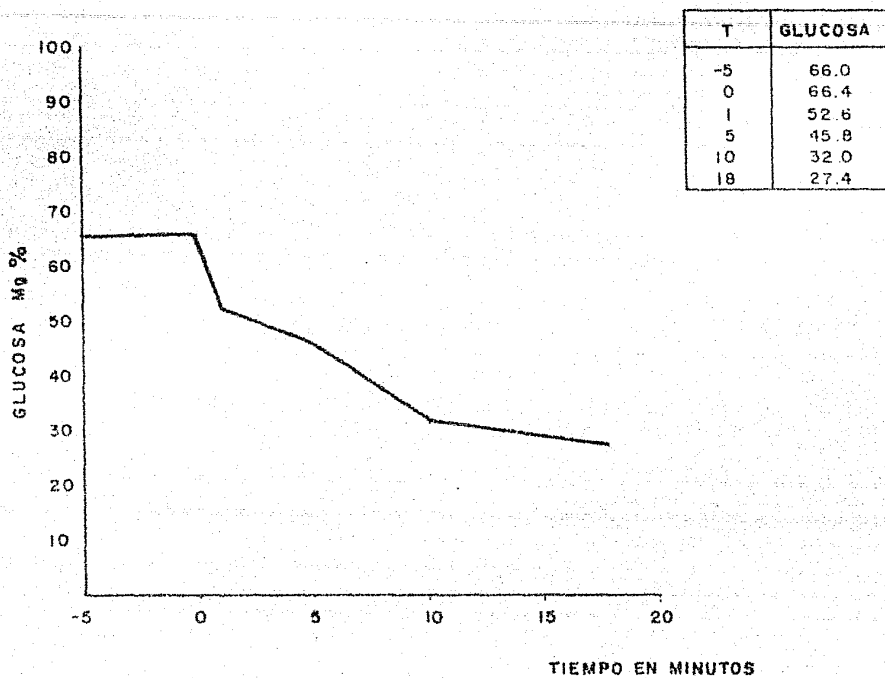


FIG. 2

CASO 3

SAAVEDRA DE GOMEZ AGRIPINA ♀ 69 AÑOS CED. 675-45-0079
 DX. PIELONEFRITIS CRONICA ABCEDADA, PERINEFRITIS

MUESTRA EN AORTA

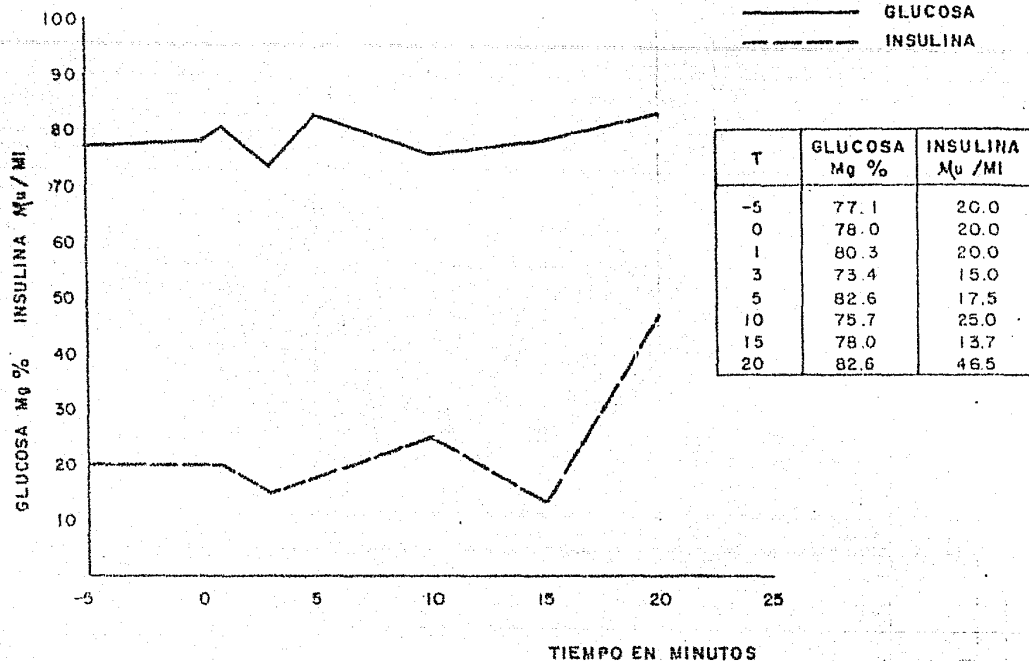


FIG. 3

C A S O 3

S.G.A. ♀ 69 AÑOS CED. 675-45-0079

DX. PIELONEFRITIS CRONICA ABSCEDADA, PERINEFRITIS

MUESTRA EN VENA SUPRAHEPÁTICA

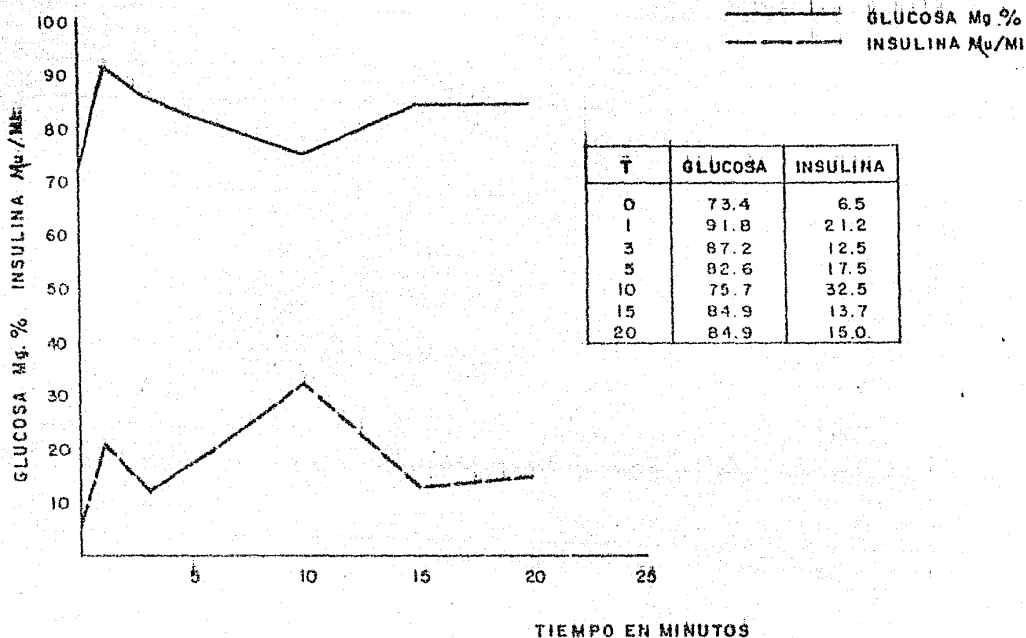


FIG. 3 BIS

CASO 4

M.P.M. ♂ 74 AÑOS CED. 163-020-0123

DX. INSUFICIENCIA ARTERIAL CRONICA, HIPERTROFIA PRÓSTÁTICA, CANCER RENAL DERECHO

MUESTRA EN AORTA

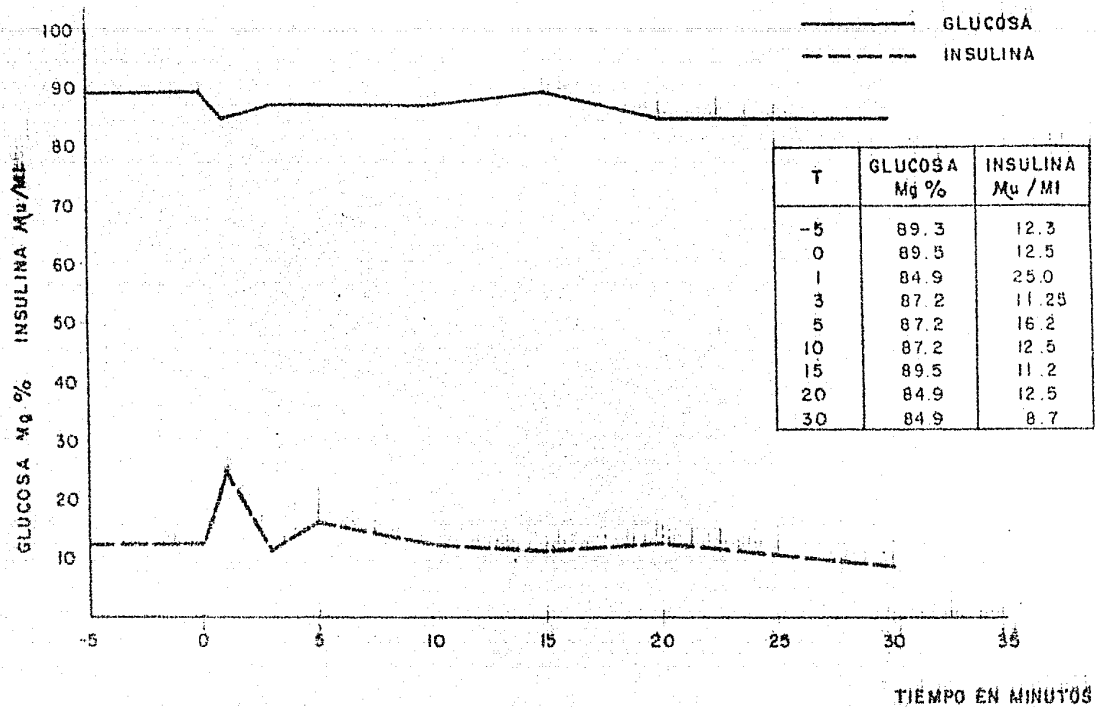


FIG. 4

CASO 5
 M.R.C. ♂ 40 AÑOS CED. 0167 34-1649-1M-34-OR
 Dx DIAB. MELL. SEC. A PANCREATITIS CRONICA CALCIFICANTE
 MUESTRAS EN AORTA

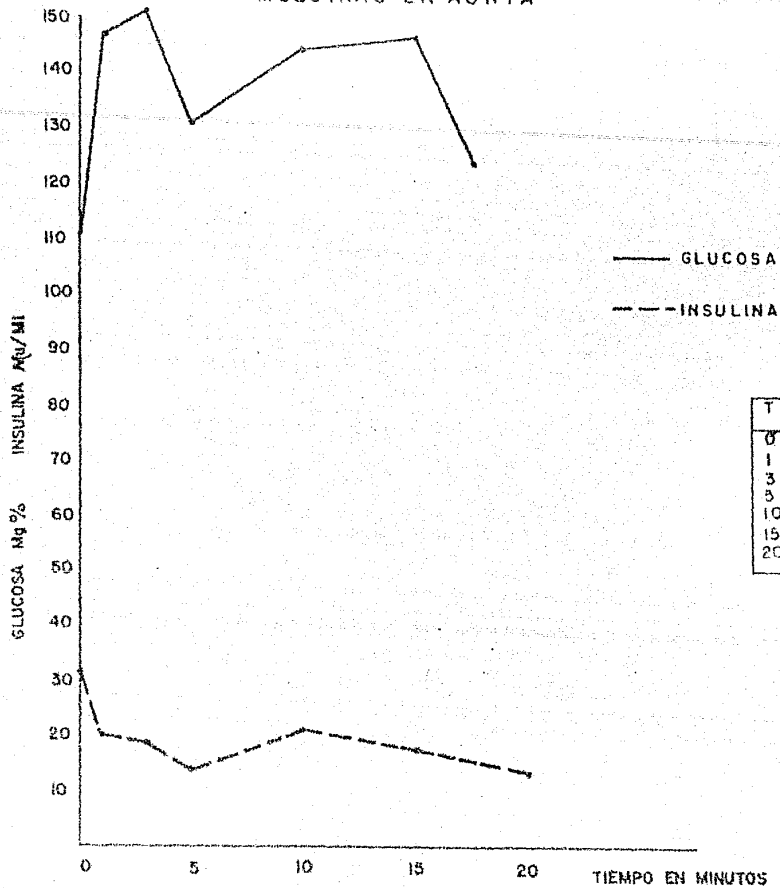


FIG. 5

CASO 6

V.V.C. ♀ 33 AÑOS CED. 663-43-1364E

DX PIELONEFRITIS CRONICA RETRACTIL CON H.T.A.

MUESTRAS EN AORTA

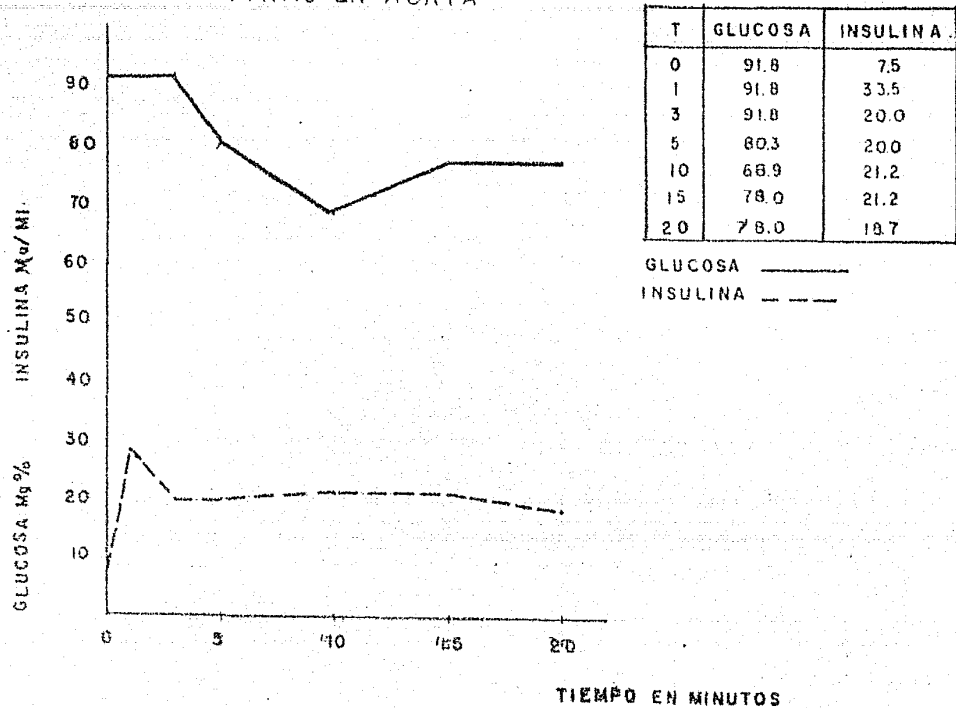
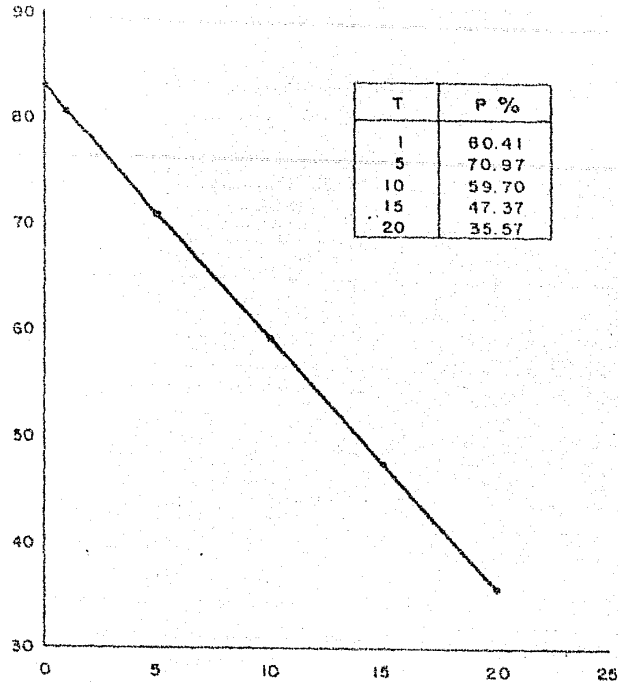


FIG 6

CASOS 1 Y 2 CONTRA CASOS 3 Y 4

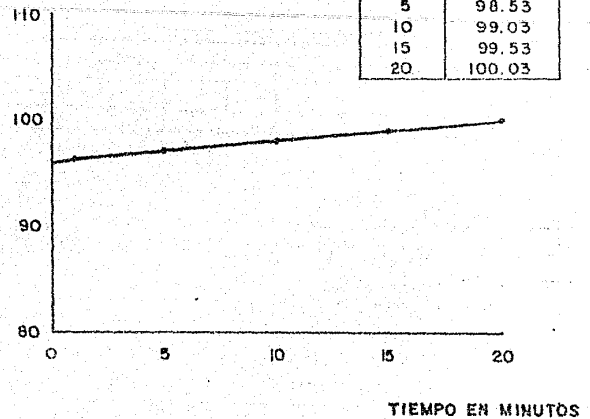
P (% DE GLUCOSA)



CON RESPUESTA HIPOGLUCEMICA

CASOS 1 Y 2 (Figs. 1 Y 2)

P (% DE GLUCOSA)



SIN RESPUESTA HIPOGLUCEMICA

CASOS 3 Y 4 (Figs. 3 Y 4)

TIEMPO EN MINUTOS

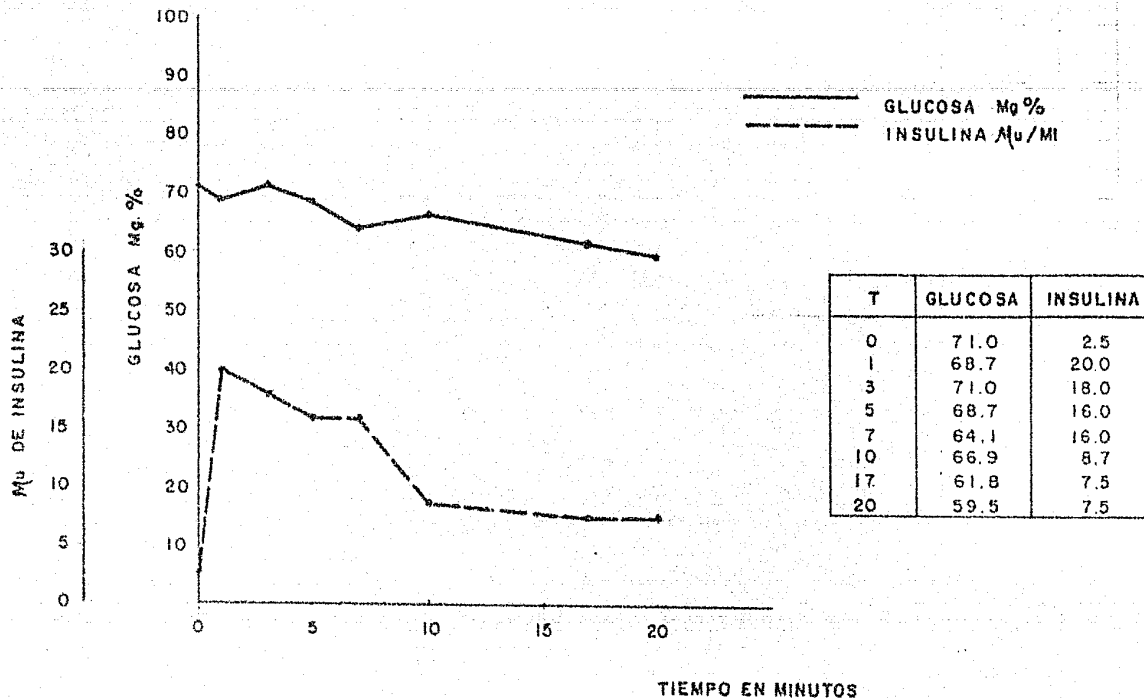
FIG. 7

MEDIO DE CONTRASTE

R. O. I. ♀ 20 AÑOS CED. 170-44-0965

DX. HIPERTENSION PORTAL SECUNDARIA A TROMBOSIS DE VENA ESPLENICA

MUESTRAS EN AORTA



OBSERVESE SECRECION BIFASICA DE INSULINA.

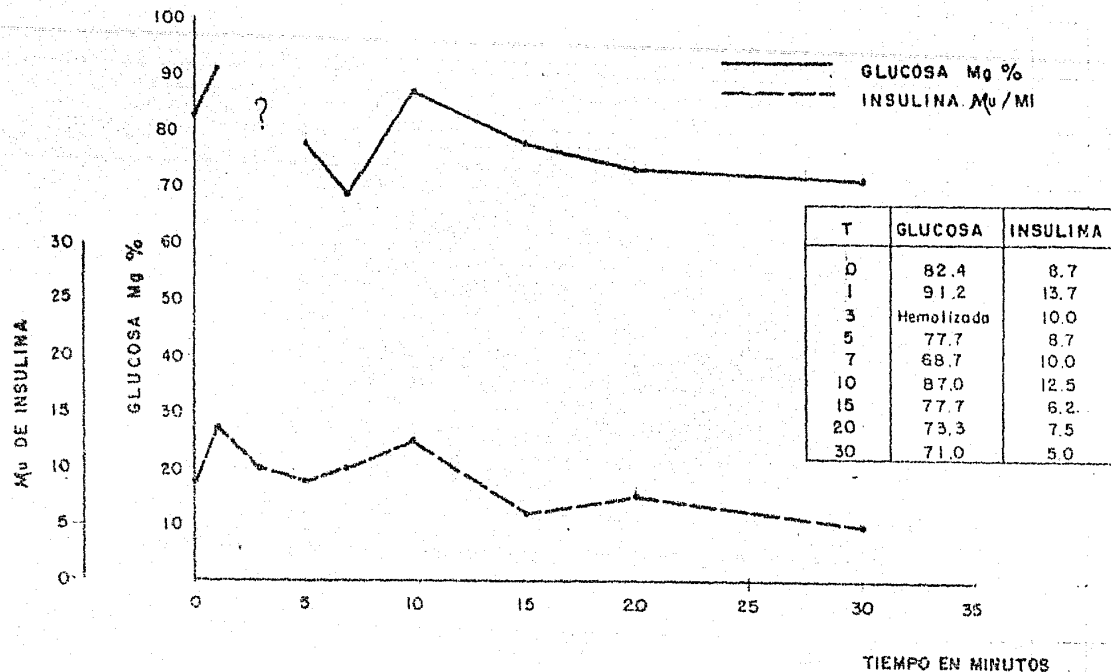
FIG. 8

MEDIO DE CONTRASTE

S. J. P. ♂ 32 AÑOS CED. 0166-43-6762-A

DX. CIRROSIS HEPATICA DE LAENNEC. HIPERTENSION PORTAL

MUESTRAS EN AORTA



EFFECTO DEL MEDIO DE CONTRASTE RADIOLOGICO SOBRE LA SECRECION DE INSULINA Y SU CORRELACION CON LOS NIVELES DE GLUCEMIA,

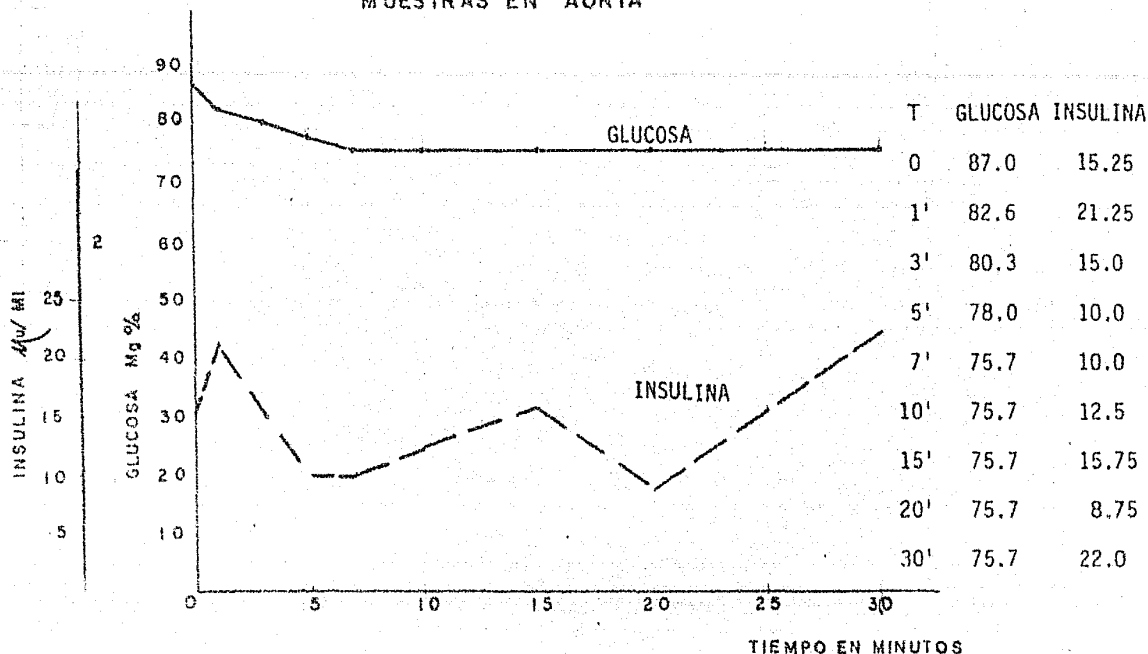
FIG. 9

MEDIO DE CONTRASTE

B.A.J. ♂ 30 AÑOS CED 169-46-3198-A

DX ABSCESO PANCREATICO DE CABEZA Y CUERPO PSEUDOQUISTE PANCREATICO

MUESTRAS EN AORTA



OBSERVESE EL AUMENTO EN LOS NIVELES DE INSULINA SIN CORRELACION CON LA GLUCEMIA.

FIG. 10

Del resultado de la prueba resulta que se rechaza la hipótesis de que ambos grupos pertenecen a la misma población y que, por lo tanto, pueden haber individuos que responden al estímulo y otros que no lo hacen.

DISCUSION.

De los datos obtenidos, podemos inferir que hay tres tipos de respuesta diferentes en el lote estudiado, dos con respuesta hipoglucémica y uno sin ella. Los casos uno y dos (Figs. 1 y 2), parecen corresponder a una respuesta refleja por presentar hipoglucemia significativa manifiesta ya en el curso del primer minuto.

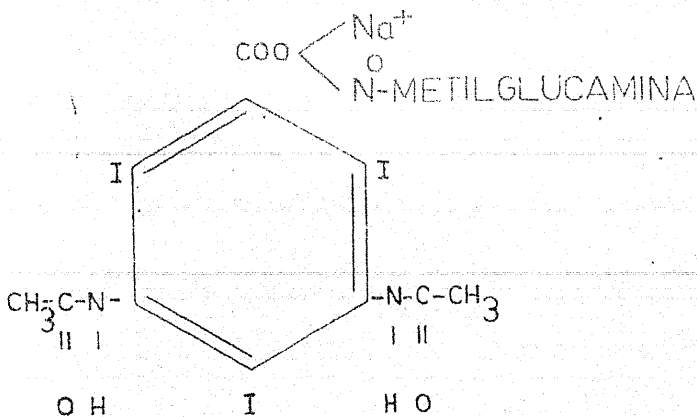
Los casos 5 y 6 (Figs. 5 y 6). muestran descenso moderado de la glucemia que puede relacionarse con previa liberación insulínica. En el caso 5 se observa además disminución del valor basal de insulinemia de 31.2 a 13.7 micro U/ml al minuto cinco que se relaciona temporalmente con moderado incremento en la glucemia.

Los casos 3 y 4 (Figs. 3 y 4) no mostraron respuestas características en la glucemia que pudieran correlacionarse con los movimientos de insulina.

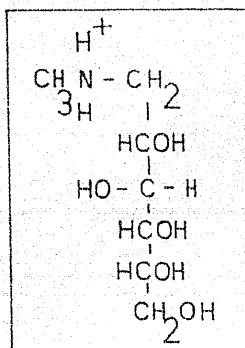
La participación de múltiples factores patológicos subyacentes y de otra índole pueden modificar la respuesta a la inyección de insulina en la

circulación del páncreas, V.gr.: estado nutricional previo, tiempo de ayuno y factores simpático adrenales propiciados por la misma técnica de cateterismo. Entre éstos otros factores, encontramos en el curso de los estudios que la inyección de medio de contraste en el tronco celiaco provoca hipoglucemia de poca magnitud relacionada con previa liberación insulínica, con curso temporal distinto a las hipoglucemias de probable origen reflejo. Este efecto parecer ser mediado por el sodio y/o la metilglucamina que el medio de contraste radiológico lleva en abundante cantidad, puesto que hemos observado el fenómeno en 11 pacientes y los resultados son motivo de otro estudio (42). Las figuras 8, 9 y 10 corresponden a tres pacientes en los que se determinó insulina y glucosa en sangre aórtica antes y después de la inyección de medio de contraste en el tronco celiaco. Múltiples estudios "in vitro" han demostrado la importancia de la composición del medio iónico en la liberación de insulina, fundamentalmente del sodio, calcio y potasio. Desde luego, la glucosa continúa siendo el más potente estímulo para la célula beta pancreática, induciendo en ella la liberación bifásica de insulina (43, 44, 45, 46, 47). La similitud estructural de la metilglucamina y la glucosa se advierte en lámina adjunta.

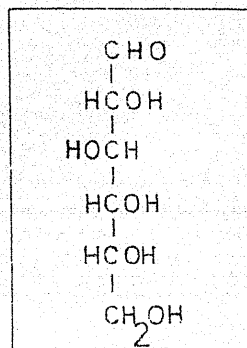
El importantísimo papel que juega el hígado en la homeostasis de la glucosa es bien conocido, pero cabe citar los hallazgos respecto a las concentraciones bajas de insulina y elevadas de glucagon en el estado



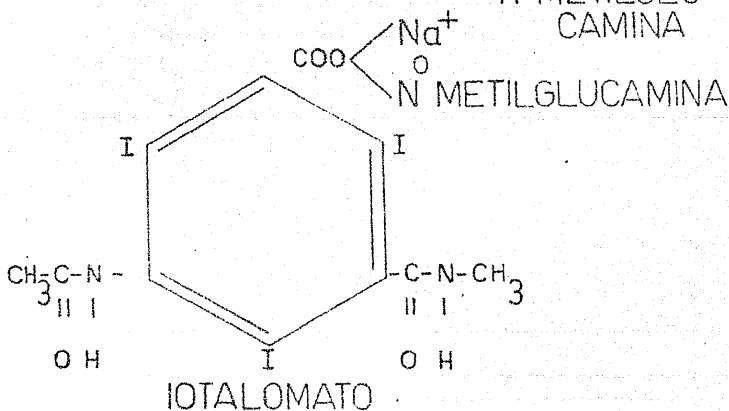
DITRIAZOATO



N-METILGLU-
CAMINA



D-GLUCOSA



FÓRMULA QUÍMICA DE LOS ÁCIDOS BENZOICOS TRI-IODATADOS. SE MUESTRAN LOS DE DITRIAZOATO E IOTALOMATO. EL SODIO O N-METILGLUCAMINA SON CATIONES QUE SE LIGAN AL GRUPO CARBOXILÓ. OBSÉRVESE LA SIMILITUD ESTRUCTURAL DE LA N-METILGLUCAMINA CON LA D-GLUCOSA.

post-absortivo, que pudieron haber jugado importante actuación en los resultados obtenidos. La acción antagónica que muestran el glucagon y la insulina pone de manifiesto la importancia de sus efectos (5, 48). Los experimentos llevados a cabo por I.D. Goldfine y Colaboradores en el hombre llevan a considerar que la liberación de insulina por efecto del glucagon está condicionada por la glucemia, lo que puede explicar el porque durante el ayuno o la hipoglucemia el glucagon endógeno no estimula inapropiadamente la liberación de insulina (49).

Está demostrado que en el ayuno además de existir disminución de la insulina circulante, el contenido de insulina-glutatión transhidrogenasa hepática (enzima responsable de la degradación insulínica) en animales de laboratorio está muy disminuída, esto evidencia la existencia de un sistema de retroacción por el cual la disminución de los niveles de insulina promueve disminución de la enzima responsable de su degradación; relacionado con ésto se ha descrito la presencia de la enzima mencionada en los leucocitos humanos (50) y aunque la magnitud de la acción de ésta fracción hemática de la enzima no ha sido plenamente definida, es posible que pueda jugar un importante papel en el estado post-absortivo. La actividad glucogenogénica de la insulina a nivel hepático es notoria pero el curso temporal de este fenómeno es mayor que el del reflejo propuesto en este trabajo, y por lo tanto podemos afirmar que la disminución de la glucemia en los casos 1 y 2 es debida a un mecanismo distinto al de captación aumentada de glucosa de parte del hígado por efecto de la insulina inyectada (51). Apoyando lo anterior, se observa claramente en la

figura 3 bis, que los niveles de glucosa e insulina determinados simultáneamente en vena suprahepática y en sangre aórtica no guardan diferencias fundamentales, aún más, en cuatro cuantificaciones de glucosa de un total de seis, el nivel es mayor en vena suprahepática que en aorta, mostrando claramente la ausencia de extracción de glucosa por parte del hígado mediada por la insulina inyectada para provocar el reflejo hipoglucemiante.

Por otra parte, en los casos 1 y 2 en los que se obtuvo una hipoglucemia que llegó a ser hasta de 40.8% y 41.2% respectivamente del valor inicial, no se produjeron manifestaciones clínicas de hipoglucemia, dato en favor del mecanismo propuesto por Alvarez Buylia acerca de la existencia de una neurosecreción que favorecería el atrapamiento de glucosa por el tejido cerebral.

Consideramos que la magnitud y el curso temporal de la hipoglucemia de los casos 1 y 2 concuerdan con los resultados de Alvarez Buylia y se propone como posible la existencia de un reflejo neurogénico para la insulina en el hombre, lo que es el objetivo fundamental de éste estudio. Información colateral apoya la creación de reflejos condicionados hipoglucemiantes. Así, Stephen C. Woods y colaboradores empleando como estímulo absoluto inyecciones repetidas de tolbutamida obtuvo reflejos hipoglucemiantes condicionados con curso temporal también menor de un minuto (52).

La posibilidad de la existencia de un neuro-receptor para la insulina en el páncreas del mamífero, que a su vez envíe impulsos por el nervio vago hacia el sistema nervioso central, se vé apoyada por los estudios de Dean y Matthews y los de Carolin Pace y S. Price (53, 54), quienes mediante la implantación de microelectrodos en islotes pancreáticos han descrito la presencia de potenciales de acción eléctricos en respuesta a estímulos con soluciones de glucosa de concentración variable; los potenciales de acción por ellos registrados coinciden con la liberación de insulina, presentan una duración individual de 25 a 50 milisegundos, están separados por un intervalo aproximadamente igual y ocurren en brotes con intervalos de 3 a 4 segundos, siendo precedidos por una débil despolarización de 1 a 6 milivoltios y seguidos de repolarización. La liberación simultánea de insulina y la presencia de potenciales de acción regulares, con características de señal nerviosa, llevan a pensar que esa actividad eléctrica representa un mensaje "codificado" que podría viajar, como antes se dijo, por el nervio vago. Sin embargo, es posible que las células insulares también funcionen como receptores para la insulina. Dentro de este terreno, las investigaciones de la Dra. Olga Szabo han demostrado en animales de laboratorio (ratas) la presencia de un receptor insulino sensible con propiedades gluco-reguladoras (hipoglucemiantes) localizado en la arteria carótida. Mediante estudios altamente especializados Szabo sugiere que el receptor carotídeo sensible a la insulina transmite impulsos por fibras colinérgicas hacia el sistema nervioso central a centros gluco-reguladores también parasimpáticos, los que inhibirían la salida de glucosa hepática (55). En apoyo de lo anterior Lawrence Frohman ha evidenciado la existencia en ratas de una

vía parasimpática originada en el hipotálamo ventro lateral que involucra al núcleo vagal y sus nervios, terminando en el hígado. La estimulación parasimpática incrementa en el hígado la actividad de la glucógeno-sintetasa y la formación de glucógeno, disminuyendo la glucemia (22).

De acuerdo con los trabajos de Iversen y colaboradores en el páncreas aislado y perfundido de perro (32) existe un mecanismo de retroacción inhibitorio de la insulina sobre la secreción de la misma. Este autor empleo dosis diferentes a las nuestras (180 a 420 micro U de insulina/ml) en infusión continua por 5 horas, siendo posible que a las dosis utilizadas en nuestros estudios (0.5 mili U/kg de peso) en aplicación única pudiera despertarse un mecanismo de retroacción positivo para la secreción de insulina, lo que explicaría el incremento de insulina observado en las figuras 3 y 4. Estos casos y el graficado en la figura 10 (correspondiente a uno de los pacientes estudiados con medio de contraste radiológico) en los que no hay modificación de la glucemia, pueden corresponder a la secreción de insulina activa inmunologicamente pero carente de actividad biológica. La presencia de proinsulina en el medio de incubación de páncreas en estudios "in vitro," en el plasma y orina del hombre, así como el aislamiento de un material similar (big-insulin) del plasma de hombres y perros sugieren que en ciertas circunstancias la proinsulina puede ser liberada por el páncreas (56). Por otra parte los estudios sobre retroacción negativa de la insulina sobre la secreción de esta hormona

se han efectuado incubando rebanadas de tejido pancreático (57), o bien en páncreas aislado y perfundido. Evidentemente los sistemas de estudio aislados no son fisiológicos y además debe tenerse en cuenta la variabilidad de respuesta que puede existir de especie a especie biológica.

Se hace notar que la disminución de la insulinemia en el caso 5 (fig.5) del valor basal de 31.2 micro U/ml. a 13.7 micro U/ml en el minuto 5 del estudio, que se corresponde temporalmente con un moderado incremento en la glucemia, podría explicarse porque éste paciente padecía diabetes mellitus secundaria a pancreatitis crónica calcificante avanzada, ésto pudo haber modificado la respuesta de sus neuroreceptores, lo que también puede aclarar que tardamente hubiera un descenso mínimo de la glucemia (minuto 20) relacionable con liberación insulínica 10 minutos antes.

Debemos citar que el aporte arterial del páncreas es sumamente variable proviniendo las ramas que lo irrigan del tronco celiaco y parcialmente de la arteria mesentérica superior. La cola y el cuerpo del páncreas están irrigados fundamentalmente por ramas de la arteria esplénica. La cabeza recibe riego de la arteria gastroduodenal rama de la hepática. La mayoría de los islotes de Langerhans se encuentran en la cola del órgano siendo menor su número en la cabeza y el cuerpo. Los islotes representan sólo el 1 a 2% del peso del páncreas. Las células beta constituyen el 60 a 70 % de los islotes (14, 58). Estos datos anatómicos son útiles para explicar la

la franca hipoglucemia de los dos primeros casos, pues en estos se inyectó la microdosis de insulina a nivel del tronco celiaco y en los cuatro últimos casos la microdosis se inyectó selectivamente en la arteria gastroduodenal, de acuerdo a la metodología experimental descrita en los trabajos de Alvarez Buyla. En los dos primeros casos la respuesta es mayor por estimularse también mayor número de islotes y en los restantes ocurriría lo contrario ya que como mencionamos, la arteria gastro duodenal irriga áreas pancreáticas con menor número de células insulares.

Las radiografías y lámina adjuntas ilustran sobre la circulación pancreática.

CONCLUSIONES.

1. La inyección de microdosis de insulina en la circulación del páncreas produjo tres tipos de respuesta en relación a los niveles de glucosa circulante.
2. En un tipo de respuesta se presentó hipoglucemia de magnitud y curso temporal diferentes a la que se observa posteriormente a la inyección de insulina endovenosa en dosis única.



RADIOGRAFIA 1. ANGIOGRAFIA DEL TRONCO CELIACO Y SELECTIVA DE LA ARTERIA HEPATICA. Obsérvese que la arteria gastroduodenal irriga principalmente la cabeza del páncreas.



RADIOGRAFIA 2. ANGIOGRAFIA DEL TRONCO CELIACO. Nótese la discreta circulación arterial del hígado comparada con la de la radiografía 1.

3. La velocidad y magnitud de esta respuesta hipoglucémica corresponde con la descrita por el Dr. Ramón Alvarez Buyla y apoya el efecto neurogénico de la insulina propuesto en la hipótesis. Los pacientes estudiados que presentaron descenso significativo de los niveles de glucemia, no manifestaron sintomatología clínica de hipoglucemia durante y después del estudio. Por esto podemos apoyar la existencia de la neurosecreción propuesta.
4. En el segundo tipo de respuesta la ministración de microdosis de insulina incrementó la cantidad de insulina circulante, sin modificación de la glucemia, por lo que puede suponerse que en estos casos se presentó un mecanismo de retroacción positivo para la insulina ministrada con liberación de insulina fisiológicamente inactiva.
5. En el tercer tipo de respuesta se observó descenso moderado de la glucemia relacionado con previa liberación insulínica (casos 5 y 6 Figs. 5 y 6). El caso 5 se presta a lucubraciones múltiples ya que como se mencionó antes sus neuro-receptores pancreáticos pudieron estar alterados por la pancreatitis calcificante severa.
6. La determinación simultánea de glucosa e insulina immuno-reactiva en venas suprahepáticas y aorta, permite descartar actividad glucogénica hepática por efecto de la insulina ministrada



RADIOGRAFIA 3. ANGIOGRAFIA SUPERSELECTIVA DE LA ARTERIA GASTRO_
DUODENAL. Obsérvese la disposición anatómica de la
arteria pancreática magna.

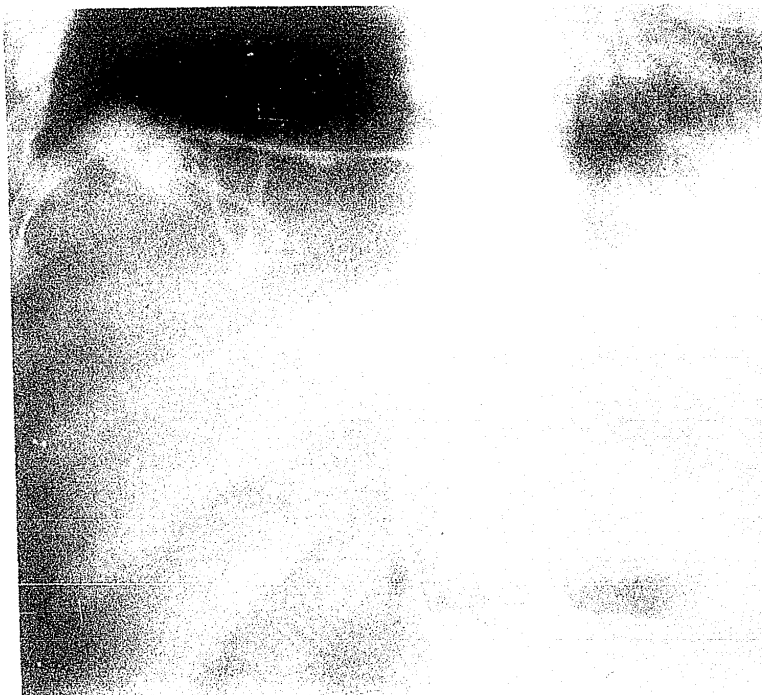


RADIOGRAFIA 4. ANGIOGRAFIA DEL TRONCO CELIACO SELECTIVA A LA ARTERIA ESPLÉNICA. Nótese la dependencia circulatoria del páncreas de la arteria esplénica.

7. En el curso de los estudios se observó liberación bifásica de insulina posteriormente a la ministración de medio de contraste radiológico en el tronco celiaco, lo que provoca moderada hipoglucemia, siendo el curso temporal y magnitud de este descenso de la glucemia diferentes al observado en las hipoglucemias de probable origen neurogénico (reflejo).
8. El método de estudio por cateterismo arterial permite un acceso muy próximo al tejido pancreático en el hombre intacto, el cual puede ser muy útil en la evaluación de los mecanismos hormonales en sujetos sanos y diabéticos. Se propone evaluar al paciente diabético con cargas de glucosa e insulina en la circulación del páncreas y caracterizar el estado de tolerancia con ese método.
9. Los mecanismos fisiológicos involucrados en la homeostasis de la glucosa en animales pueden ser diferentes a los que existen en el hombre, por lo que la extrapolación de conocimientos adquiridos en aquellos debe ser valorada cuidadosamente.
10. El campo experimental acerca de las relaciones neuroendócrinas del páncreas es aún poco conocido y de gran interés. Se requieren investigaciones ulteriores para completar nuestro conocimiento en esta área, hasta entonces no será posible aplicar en la práctica médica endocrinológica los conocimientos adquiridos.



RADIOGRAFIA 5. ARTERIOGRAFIA MESENTERICA SUPERIOR. Obsérvese que la arteria hepática nace en este caso de la arteria mesentérica superior.



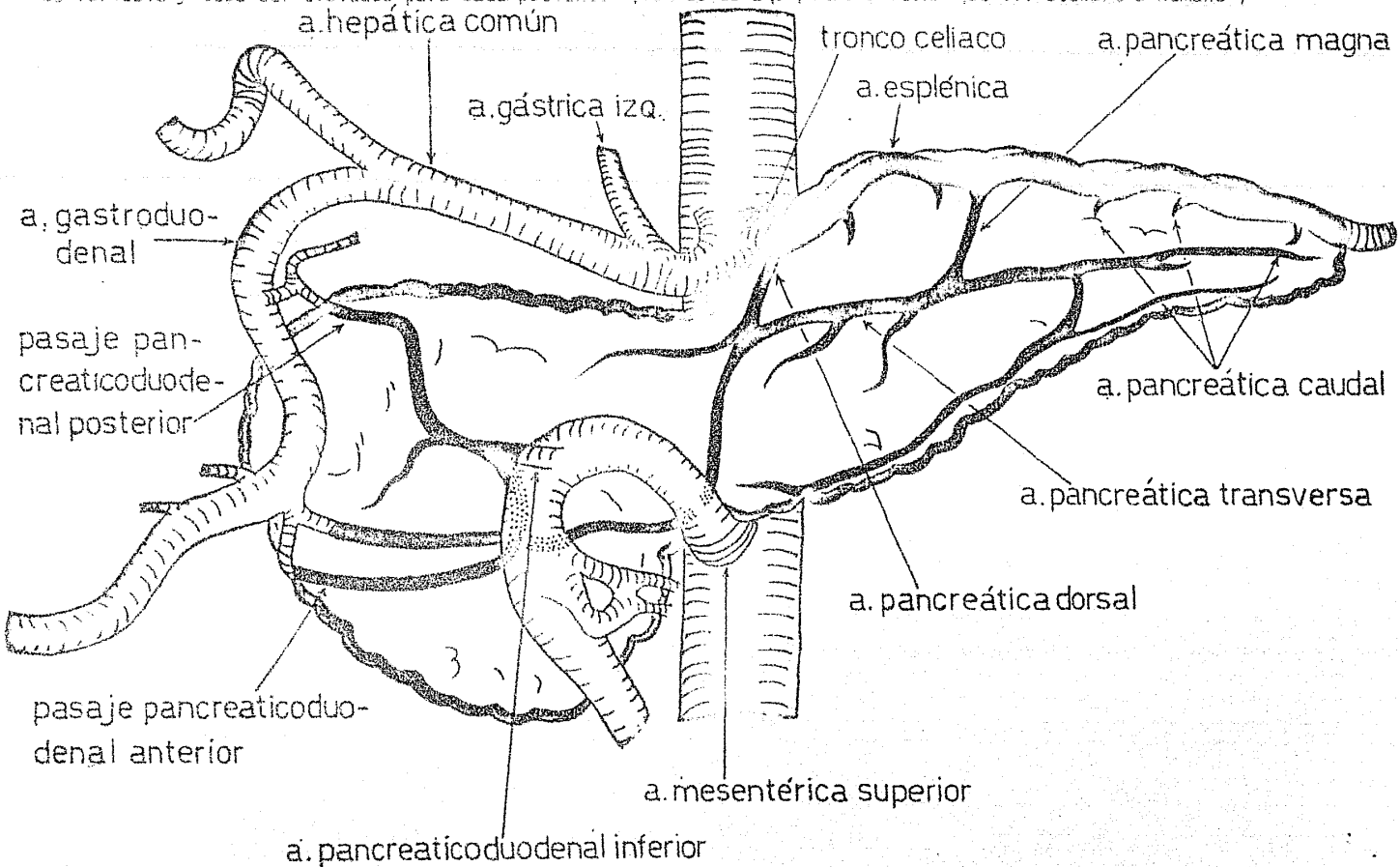
RADIOGRAFIA 6. VENOGRAFIA SUPRAHEPATICA. La determinación de glucosa en la sangre de estos vasos nos permite evaluar el papel del hígado durante el experimento reflejo.



RADIOGRAFIA 7. ESPLENO-PORTOGRAFIA DE RETORNO CON INYECCION DE CONTRASTE EN LA ARTERIA ESPLENICA. Obsérvese la vena esplénica y la porta.

Esquema de la irrigación arterial del páncreas. Los vasos pancreáticos han sido agrandados para darles énfasis.

En este ejemplo la arteria pancreática dorsal se origina en la arteria esplénica y drena a la arteria pancreática transversa. Recibe brazo anastomótico de la arcada pancreático-duodenal anterior. La relación de las arterias pancreáticas es variable y debe ser evaluada para cada paciente. (Tomado de Equipment & Technique ... Stewart & Remand)



RESUMEN

Aunque se han logrado grandes avances en el conocimiento de la homeostasis de la glucosa aún quedan áreas abiertas a la investigación. Tal es el caso del terreno neuro-endócrino en el que nuestro acervo es incompleto.

Este trabajo presenta un conjunto de experiencias dirigidas a confirmar la existencia de un neuro-receptor para la insulina en la circulación del páncreas del hombre, que desencadena un reflejo hipoglucemiante que cursa sin manifestaciones clínicas de hipoglucemia, neuro-receptor que ha sido descrito y caracterizado para otros mamíferos superiores.

Se estudiaron seis pacientes, cuatro hombres y dos mujeres, cuyas edades fluctuaban entre 22 y 74 años.

El acceso a la circulación del páncreas se consiguió mediante cateterismo intravascular. Se encontraron dos tipos de respuesta hipoglucémica consecutivas a la inyección de microdosis de insulina (0.5 mili U/kg de peso) en la circulación del páncreas. Un tipo de respuesta hipoglucémica moderada relacionado con previa liberación insulínica y curso temporal de 10 a 15 minutos. El otro tipo de respuesta hipoglucémica fue significativamente mayor con una latencia entre el estímulo y el descenso de la glucosa sanguínea de un minuto de duración, lo que habla en favor de un mecanismo mediado neurogénicamente (reflejo). Esta respuesta refleja puede ser el equivalente en el hombre de los hallazgos descritos por el Dr. Ramón Álvarez Buyla en varias especies de mamíferos.

RECONOCIMIENTOS.

La realización de esta tesis fue posible gracias a que el Dr. Rafael Angel Urrutia Zamudio* conjuntamente con el autor practicaron el cateterismo intravascular. Además el Dr. Urrutia proporcionó la información básica utilizada.

El autor tiene una deuda de gratitud con el Dr. Urrutia, brillante investigador, por su guía y valiosos comentarios a lo largo del desarrollo de este trabajo.

Las determinaciones de glucemia fueron realizadas por la Q.B. Srita. Elvia Cuellar López*.

Las determinaciones de insulina inmuno-reactiva fueron llevadas a cabo por la Q.F.B. Haydee Fuentes Gallegos **, y supervisadas por el Dr. Roberto Medina ***.

El análisis estadístico de los resultados de la experimentación fue realizado por la Q.F.B. Rosario Carsolio de Ballesteros*.

Aprovecho la oportunidad para recordar que el Dr. Ramón Alvarez Buylia **** inició en México la investigación sobre el control de la glucemia mediado neurogénicamente, experimentando en varias especies de mamíferos.

* Maestro en Fisiología. Departamento de Hemodinamia, Centro Médico La Raza. I.M.S.S.

** Q.F.B., Especializada en técnicas de Radio-Inmuno-Análisis. Laboratorio de Hormonas del Hospital Centro Médico La Raza, I.M.S.S.

*** Doctorado en Bioquímica. Jefe del Laboratorio de Hormonas del Hospital Centro Médico La Raza I.M.S.S.

**** Estudios avanzados. Departamento de Fisiología y Biofísica I.P.N. México.

B I B L I O G R A F I A

- 1, Escobar Cauz G., Diabetes Mellitus. Guías Diagnósticas Terapéuticas del I.M.S.S., 2a. Ed. 1975.
2. E. Gerasi, R. Luft. Clinical Diabetes and theories of pathogenesis. Handbook of Physiology. Secc. 7. Chapter 40, Pags. 627-640, American Physiological Society, Washington, D.C., 1972.
3. P. E. Lacy., Endocrine Secretion Mechanism, Endocrine Pathology Decennial. 1966-1975. Appleton Century Crofts-New York. Pags 321, 1975 .
4. Walter A. Muller and Gordon C. Weir. Pathophysiology of glucagon Secretion. Endocrine Pathology Becennial 1966-1975. Appleton Century Crofts, New York, pags. 363, 390, 1975.
5. Roger H. Unger, M.D., Dallas Glucagon and the Insulin: Glucagon Ratio in Diabetes and other Catabolic Illnesses. Diabetes 20: 834-38 Dec. 1971.
6. J.T. Bratten G.R., Faloonea and R.H. Unger, University of Texas Southwestern Medical Scholl and Veterans Administration Hospital, Dallas, Tex., U.S.A. Comparison of alphacell dysfunction in acquired and inherited diabetes mellitus. Excerpta Médica Foundation, Jan Van Galenstraat. Amsterdam. 1973.
7. Shih-Wen Huang., Noel Kelth Maclaren. Insulin-dependent diabetes: A disease of autoaggression. Science 192: 64-66, April 1976.

8. Palacios Mateos J. M., La insulina (Cap. 36) Endocrinología y metabolismo en la práctica médica. Pags. 421-443. Edit. Paz Montalvo. Madrid, España, 1971.
9. David M. Kipnis., M.D. Insulin secretion in diabetes mellitus. Ann. Int. Med. Vol. No. 5: 891-901, Nov. 1968.
10. C. Ronald Kahn et al. The syndromes of insulin resistance and acanthosis nigricans. The New England Journal of Medicine, Vol. 294, No. 14: 739-745, April 1976.
11. Palacios Mateos J.M., Diabetes Mellitus Etiopatogenia y Clasificación. Endocrinología y metabolismo en la práctica médica. Págs. 445-454 (Cap. 37) Ed. Paz-Montalvo. Madrid, España, 1971.
12. Williams H. Robert. Páncreas. Tratado de Endocrinología (Cap. 9) Págs. 623-821. Salvat Ed., 3a. Ed. Barcelona, España, 1973.
13. Paul E. Lacy., Marie H. Greider. Ultraestructural Organization of mammalian pancreatic islets. Chapter 4. Handbook of Physiology Secc. 7., Endocrinology. Vol. 1. American Physiological Society, Washington D.C., Págs. 77-89, 1972.
14. C. Donnell Turner, Ph.D. Joseph T. Bagnara, Ph.D. The Pancreatic islets (Chap. 8). Fifth edition. W.B. Saunders C. Philadelphia-London-Toronto. Págs. 274-312, 1971.
15. Lawrence A. Frohman M.D. Ediz Z. Ezzdinli M.D., and Rouhollan Javid M.D., Búffalo. Effect of vagotomy and vagal stimulation on insulin secretion. Diabetes Vol. 16, No. 7 443-448, July 1967.

16. Adio Kaneto, Kinori Kosaka and Kiku Nakao. Effects of stimulation of the vagus nerve on insulin secretion. *Endocrinology*. Vol. 80: 530-536, March, 1967.
17. R. Paul Robertson M.D., and Daniel Porte, Jr., M.D. Seattle. Adrenergic Modulation of basal insulin secretion in man. *Diabetes* Vol. 22 1-8, January, 1973.
18. John E. Gerich, Maurice Langlois, Claudio Noacco, Víctor Schneider and Peter H. Forsham. Adrenergic modulation of pancreatic glucagon secretion in man. *The J. of Clin. Invest.* 53: 1441-1446, May. 1974.
19. Akio Kaneto et al. Effect of beta and beta 2 Adrenoreceptor Stimulants Infused Intrapancreatically on Glucagon and Insulin Secretion. *Endoc* 97: 1166-1173. 1975.
20. Akio Kaneto, Hiroshi Kajinuma, and Kinori Kosaka. Effect of splachnic nerve stimulation on glucagon and insulin output in the dog. *Endocrinology* Vol. 96: 143-150. 1975.
21. Akio Kaneto, Eishi Miki and Kinori Kosaka. Effects of vagal stimulation of glucagon and insulin secretions. *Endocrinology* Vol. 95, No.1: 1005-1010. 1974.
22. Lawrence A. Frohman, M.D. The hypothalamus and metabolic control. *Endoc. Path. Decennial, A.C.C./New York*, Pags. 1-20, 1975.
23. Tepperman Jay. *Fisiología Metabólica y Endócrina. Secreciones internas del páncreas*, Cap. 10, Pág. 172-225, Edit. Interamericana. 1975.

40. Schmidt. F.H. Blutzucker-Methode. Klim Wschr. 39-1244. 1961.
41. Roberto F. Escamilla., Laboratory Tests in the diagnosis and investigation of Endocrine Function., Chaptær 16., Pags. 175-186. Edition 2., F.A. Davis Company, Philadelphia, Pa., 1971.
42. Urrutia Rafael. Comunicación Personal. Depto. de Hemodinamia, C.M.R., IMSS. Estudios Avanzados (Bioelectrónica), I.P.N., México.
- 43: Bo Hellman, Janove Sehlin, And Inge-Bert Täljedal. Calcium uptake by pancreatic B-Cells as measured with the aid of 45 Ca. and mannitol-3H. Am J. Physiol. Vol. 221, No. 6: 1795-1801, Dec. 1971.
44. Maritza Gómez and D.L. Curry. Potassium stimulation of insulin release by the perfuse rat pancreas. Endoc. 92: 1126-1134, 1973.
45. W.J. Malaisse, Guy R. Brisson., L.E. Baurd. Stimulus secretion coupling of glucose-en induced insulin release. X. Effect of glucose on 45 Ca. efflux from perifused islets Am. J. of Physiol. 224:2, 289-393, Feb. 1973.
46. W.J. Malaise. Hormonal and enviromental modification of islet activity. Chapter 14, Handhook of Phisiology. Sec. 7, Endocrinology, Vol. I. Endocrine Pancreas. Amer. Physiological Soc. Washington, D.C. Pags. 237-260, 1972.
47. Robert I. White, Jr Radiopaque contrast Media: Composition, Physiology, and Toxicity. Chapter 4. Fundamentals of vascular radiologi. Lea & Febiger. Phil. 27-41, 1976.
48. J.H. Exton, C.R. Parr. Interaction of insulim and glucagon in the control of liver metabolism. Chapter 28. Handbook of Phisiology. Sec. 7, Endocrinology Vol. I. Endocrine Pancreas. Amer. Physiological Soc. Washington. D.C. Pags. 437-455. 1972.

49. I.D. Goldfine, E. Cerasi, and R. Luft. Glucagon Stimulation of Insulin Release in Man Inhibition during Hypoglycemia. *J. Clin. Endocrinology and Metabolism*. 35: 312-315, 1972.
50. M.L. Chandler, Ph. D., and Partab T. Varandani, Ph. D., Insulin Degradation IX. On the presence of Glutathione-insulin Transhydrogenase in Human Leukocytes. *Diabetes* 23:232-39, March, 1974.
51. Frank Q. Nuttall. Mechanism of insulin action on glycogen synthesis. Chapter 25, *Handbook of Physiology*. Sec. 7 Endocrinology, Vol. I, *Endocrine Pancreas*. American Physiological Soc. Washington, D.C. Pags. 395-413, 1972.
52. Woods Stephen A. and Porte D.Jr. Conditioned insulin secretion and hypoglycemia following repeated injections of tolbutamide in rats. *Endocrinology* 90:227-231, 1972.
53. Dean, P.M., and E.K. Matthews. Glucose-induced electrical activity in pancreatic islet cells. *J. Physiol., London* 210:225-264, 1970.
54. Caroline S. Pace Steven Price. Electrical Responses of Pancreatic Islet Cells to Secretory Stimuli. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. Vol. 46. No 4 Pags. 1557-1563, 1972.
55. Olga Zsabo and Andrew J. Zsabo., New York, N.Y. Effect of autonomic neurotransmitter and inhibitor Drugs on the insulin sensitive CNS Glucoregulator Center. Annual Meeting Program, *Diabetes* Vol. 23, Supplement 1, 342, 1974.
56. I.M. Burr., W. Stauffacher et al. Dynamic aspects of proinsulin release from perfused rat pancreas. *The Lancet*. Pags. 882-883, Oct. 25, 1969.
57. Sodoyez, J., Sodoyez-Goyffaux, F., And foa, P.P. Evidence for an insulin induced inhibition of insulin release by isolated islets of Langerhans. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 130:568, 1969.

58. W.A.D. Anderson M.A., F.A.C.P., F.C.A.P. Pancreas y Diabetes Mellitus (Oaul E. Lacy). Patología Vol. II, 5a. Ek Ed. Intermédica, Pags. 1248-1266. 1968.

32. Inversen J., Miles W.D., M.D., Arhus. Evidence for Feedback inhibition of insulin on insulin secretion in the isolated perfused canine pancreas. *Diabetes* 20: 1-9. Jan. 1971.
33. Alvarez Buylla, R. Efecto reflejo de la insulina y regulación de la glucemia. *Ciencia. México.* 28: 143-48, 1973.
34. Alvarez Buylla & Carrasco Zanini, J.A. condiciones reflex which reproduces the hypoglycemic effect of insulin. *Acta Physiologica Latinoamericana*, 1969, 10, 153-158.
35. Alvarez-Buylla, R. Segura, E., & Alvarez-Buylla. E. R. A study of the afferent path of the hypoglycemic reflex of insulin. *Acta Physiologica Latinoamericana*, 1961, II, 43-50. (b).
36. Alvarez-Buylla, R. E.R. de Alvarez-Buylla, The insulin eosinopenic response and its changes after hipophysectomy and glandular trasplante into the sella turcica. *Acta Physiol. Latinoamericana.* XVIII: 1-6. 1968.
37. Alvarez Buylla R., Segura E. and Alvarez Buylla, E.R. Partóicipation of the hypophysis in the conditioned reflex which reproduces the hypoglycemic effect of insulin. *Acta Physiologica Latinoamericana*, 11: 113-119 (a), 1961.
38. Alvarez-Buylla, R., Comunicación personal. Depto. de Fisiología y Biofísica I.P.N. México.
39. Stewart R. Reuter, M.D. Helen C. Redman, M.D. Equipment and technique used in catheterization of the visceral arteries. Chapter I, Gastrointestinal Angiography, Vol. I, Series Saunders Monographs in Clinical Radiology, Pags. 1-19, 1972.

24. Houssay A.B. Metabolismo de los hidratos de carbono. Cap. XLI. Fisiología Humana. 3a. Ed. 5a. reimpression. El Ateneo. Págs. 512-549, 1963.
25. Merimes., T.J. Burgess, J.A. Rabinowits., D. An influence of growth hormone on insuline secretions: Studies of growth hormone deficient dwarfs. Diabetes 16: 478, 1967.
26. Merimee T.J., M.D. and S. Edwin Fineberg, M.D. Boston. Pancreatic compartmentalization of insulin, Evidence for pituitary control. Diabetes 22:25-29, January, 1973.
27. V. Van Lan., N. Yamaguchy, M.J. García., R. Romey, and J.C. Penhos. Effect of hypophysectomy and adrenalectomy on glucagon and insulin concentration. Endocrinology 94: 671-675, 1974.
28. Ira. D. Goldfine, Carlos Abaira, Doris Gruenewald, and M.S. Goldstein. Plasma insulin levels during imaginary food ingestion under hypnosis. proc. Soc. Exp. Biol. Med. 133: 274-276, 1970.
29. A. Parra Cobarrubias., M.D., I. Rivera Rodríguez and A. Almaraz Ugalde, Biostatistician, México City. Cephalic Phase of Insulin Secretion in Obese Adolescents. Diabetes 20, 12: 800-802, Dec. 1971.
30. Houssay A.B., Reflejos condicionados. Cap. LXXXVI. Fisiología Humana. 3a. Ed. 5a. reimpression. El Ateneo, 1390-99. 1963.
31. Alvarez Buylla Ramón and Rocas de Alvarez Buylla Elena. Hypoglycemic conditioned reflex in rats. Preliminary study of its mechanism. J. of Comp. and Physiological Psychology 88:155-160, 1975.