

ACCION DE LA HIPOFISIS DE RATAS CON DIABETES ALOXANICA

POR

B. A. HOUSSAY y V. G. FOGGLIA

(Instituto de Biología y Medicina Experimental, Costa Rica 4185, Bs. Aires)

Es bien conocida la acción degenerativa del aloxano sobre las células β de los islotes de Langerhans del páncreas, como efecto principal e inmediato de la inyección de esa substancia. También se conoce la producción de lesiones estructurales en otros órganos como el hígado (Goldner y Gomori [6], etc.), el riñón (Dunn y McLetchie [3], etc.) y a veces, con altas dosis, la glándula suprarrenal (Hard y Carr [7], Thomas y Emerson [10]). En la hipófisis, Thomas y Emerson (10) han descrito en el conejo y la rata la aparición de francas lesiones degenerativas en las células basófilas, caracterizadas por el núcleo picnótico y la desaparición de las granulaciones protoplasmáticas. Las han obtenido con dosis muy altas.

En este trabajo se investigó si en las hipófisis de los mamíferos inyectados con aloxano se encuentran alteraciones en su contenido en hormonas, teniendo presente que la hipófisis del sapo inyectado con aloxano tiene disminuido el poder diabético, según mostraron Houssay, Houssay y Sara (8).

PLAN Y TECNICAS

El plan general consistió en inyectar las hipófisis de ratas que recibieron aloxano a animales reactivos muy sensibles a su

Presentado a la Sociedad Argentina de Biología el 5 de septiembre de 1946

acción y comparar los resultados con los obtenidos por inyección de hipófisis de ratas normales.

Las hipófisis pertenecientes a ratas blancas inyectadas con 160 mg de aloxano por kg de peso y sacrificadas a las 48 horas por decapitación, eran extraídas y separada la *pars distalis*, la que se colocaba en acetona, que se renovó una vez; se secaba a las pocas horas y se conservaba en vacío sulfúrico, hasta el momento de inyectarla. Entonces se suspendía a razón de 2 mg de polvo cetónico (*) en 1 cc de solución fisiológica, dosis diaria para cada animal. Para las experiencias testigos se preparaba en igual forma polvo cetónico de *pars distalis* de hipófisis de ratas normales no inyectadas.

La acción diabética de las hipófisis se probó sobre sapos con extirpación del páncreas y el lóbulo glandular hipofisario en la misma sesión operatoria, que son muy sensibles a esa acción. En seguida de la doble operación se los inyectaba con 2 mg del polvo cetónico y a las 24 horas se les determinaba la glucemia. Se conducían dos experiencias paralelas, una con las hipófisis de ratas con diabetes aloxánica y otra con las hipófisis de normales.

Las otras acciones fisiológicas de la hipófisis se estudiaron tomando a la rata hipofisopriva hembra de unos 100 g, como animal reactivo. La hipofisectomía se realizó por vía parafaríngea, luego de anestesia etérea, perforando con fresa el esfenoides y aspirando la glándula con el vacío. A los 10 días de la operación se repartieron los animales en dos lotes que recibieron, el 1º, 2 mg diarios por rata del polvo cetónico de hipófisis de las ratas con diabetes aloxánica, y el 2º, igual cantidad del polvo cetónico de las hipófisis de las ratas normales. Se sacrificaron los animales diez días después, verificando si la operación fué completa. Se determinó la glucemia, el peso corporal y el de los siguientes órganos: tiroides, timo, suprarrenales, ovario, útero, corazón, riñones, bazo e hígado.

RESULTADOS

En el cuadro 1 se consignan los resultados obtenidos en sapos

(*) Un lóbulo anterior de hipófisis de rata normal adulta pesa en término medio 4,57 mg al estado fresco y 0,87 g reducido a polvo cetónico, por lo que la dosis cetónica empleada corresponde a casi 2,5 hipófisis frescas (9).

hipofiso-pancreatoprivos para estudiar la acción diabetógena. Estos animales se repartieron en tres grupos: el 1º recibió una inyección bajo la piel del dorso de hipófisis de rata tratada con aloxano; el 2º recibió igual dosis de hipófisis de rata normal y el 3º no fué inyectado. A los tres lotes se les determinó la glucemia a las 24 horas de la operación o inyección, que fueron casi simultáneas. Se observa en el cuadro 1, que el ascenso glucémico es grande en los dos lotes que recibieron hipófisis, en relación con el no inyectado, pero que esos dos lotes no acusan diferencia entre sí.

CUADRO 1

Glucemias de sapos hipofiso-pancreatoprivos inyectados 24 horas antes con 2 mg por sapo, de polvo cetónico de hipófisis de ratas a) normales y b) con diabetes aloxánica

	Número de sapos	Dosis inyectada mg	Glucemia g por mil		Significación estadística de las diferencias entre los inyectados y los no inyectados *
			Media	δ	
Inyectados con hipófisis de ratas con diabetes aloxánica	14	2	1.39	0.50	4.28
Testigos inyectados con hipófisis de ratas normales ..	11	2	1.34	0.42	4.24
Testigos no inyectados	13	0	0.77	0.30	

* Según la fórmula
$$\left(\frac{(m_1)^2 - (m_2)^2}{(\sum_1^2 + \sum_2^2)} \right)$$

En el cuadro 2 figuran los resultados obtenidos sobre las ratas hipofisoprivas. Se observa que la glucemia, el crecimiento corporal y también el de los órganos, es análogo en las ratas que recibieron lóbulo anterior de hipófisis de ratas normales o tratadas con aloxano. La única diferencia está en el peso de los ovarios,

CUADRO 2

En las hembras de igual peso corporal, hipofisectomizadas e inyectadas a los 10 días, durante 10 días, con 2 mg diarios de polvo cetónico de hipófisis de ratas: a) que recibieron aloxano, y b) testigos normales

2 mg de polvo cetónico de hipófisis de ratas	Número de ratas	Peso corporal		Glucemias g %cc	PESO MEDIO REGISTRADO EN LA AUTOPSIA, EN MG								
		Antes inyecc.	Después inyecc.		Tiroides	Timo	Suprarrenales	Ovario	Utero	Corazón	Riñones	Bazo	Higado
Que recibieron aloxano	7	113	124	0.85	22.8	185	23.6	127 ± 25	407	648	1181	667	6170
Normales	7	116	126	0.84	23.2	198	23	226 ± 12	443	687	1150	688	6191
Hipofisectomizadas no inyectadas	9	102	90	—	5,5	174	9.4	11.8	—	—	—	404	—
Normales no inyectadas	9	96	126	—	21,6	—	37	63	—	550	1270	—	6000

que es menor con las hipófisis de aloxánicas que en las testigos, diferencia que es significativa al cálculo estadístico (3,66). El examen histológico de los ovarios muestra en ambos lotes un exagerado aumento del número de folículos y cuerpos amarillos. La diferencia observada en el peso del útero entre los dos lotes no tiene significación con el mismo cálculo (0,66) (ver fórmula en el cuadro 1).

DISCUSION

De los resultados señalados se desprende la escasa alteración de la acción del lóbulo anterior de hipófisis, de las ratas tratadas con aloxano, comprobable con los reactivos biológicos señalados. La única alteración evidente es la reducción del poder gonadotrópico de estas hipófisis, reducción que se halla bien alejada de la desaparición de esa acción, pues el peso de los ovarios en estas ratas sobrepasa ampliamente no sólo al de las hipofisoprivas no inyectadas sino también al de las normales de igual peso y edad (ver cuadro 2). La existencia de lesiones degenerativas limitadas a las células basófilas de la hipófisis de ratas y conejos que recibieron aloxano, señalada por Thomas y Emerson (¹⁰) apoya la hipótesis de la localización en esas células de la acción gonadotrópica.

Las acciones en las cuales no se observaron modificaciones fueron: las de crecimiento, adrenotrófica, tirotrófica, sobre el peso del riñón, hígado, bazo y timo. Tampoco se modificó la glucemia, glucemia.

La disminución en la acción diabetógena de la hipófisis de sapo tratado con aloxano observada por Houssay y colab. (⁸) y que no hemos podido reproducir con la hipófisis de rata, puede obedecer a una mayor lesión en el sapo, pues utilizaron 200 mg/kg por vía endovenosa, en tanto que nuestras ratas recibieron 160 mg por kg por vía peritoneal. Sería interesante efectuar un estudio histológico de las hipófisis de sapos inyectados con aloxano para establecer si las lesiones, a igual dosis, son mayores que en la rata.

CONCLUSIONES

En el lóbulo anterior de la hipófisis de ratas tratadas con aloxano:

1º) Se halló disminución de la acción gonadotrópica sobre el ovario por inyección a ratas hipofisoprivas.

2º) No se comprobó cambio de ninguna otra acción: crecimiento corporal y de los órganos, adrenotrófica, tirotrófica, ti-motrófica, inyectando a ratas hipofisoprivas.

3º) Tampoco se modificó la acción diabetógena, ensayada sobre el sapo hipofiso-pancreatoprivo.

BIBLIOGRAFIA

1. *Bailey C. C. y Bailey O. T.*: J.A.M.A., 1943, 122, 1116. -- 2. *Duff G. L. y Starr H.*: Proc. Soc. Exper. Biol. and Med., 1944, 57, 280. -- 3. *Dunn J. S. y McLetchie N.*: Lancet, 1943, 2, 384. -- 4. *Foglia V. G. y Houssay A. G.*: Rev. Soc. Arg. Biol., 1942, 18, 376. -- 5. *Foglia V. G., Gunther B. y Pinto R. M.*: Rev. Soc. Arg. Biol., 1943, 19, 384. -- 6. *Goldner M. G. y Gomori G.*: Endocrin., 1944, 35, 241. -- 7. *Hard W. L. y Carr C.*: Proc. Soc. Exper. Biol. and Med., 1944, 55, 214. -- 8. *Houssay B. A., Houssay A. B. y Sara J.*: Rev. Soc. Arg. Biol., 1945, 21, 74. -- 9. *Houssay B. A., Smith F. S., Foglia V. G. y Houssay A. G.*: Rev. Soc. Arg. Biol., 1941, 17, 5. -- 10. *Thomas Th. y Emerson G. A.*: Texas Rep. Biol. and Med., 1945, 3, 142.

