

Somatostatina, más que una tercera hormona pancreática*

Por:

SUAD EFENDIĆ,** TOMAS HÖKFELT*** y ROLF LUFT****

Efendić, S. et al. *Somatostatina, más que una tercera hormona pancreática*. Rev Cub Ped 49 3, 1977.

Se plantea que el tetradecapéptido somatostatina, fue primeramente aislado del hipotálamo por *Guillemin et al.* y mostró que inhibía la liberación de la hormona del crecimiento por la hipófisis. La somatostatina en pequeñas dosis también inhibe la liberación de las hormonas pancreáticas, Insulina y glucagón, así como la gastrina, pepsina, ácido gástrico y secretina. Se señala que estos hallazgos sugieren una función fisiológica de la somatostatina en la regulación de la secreción de estas hormonas y sustancias. Esta sugerencia es sustentada por la demostración inmunohistoquímica de la somatostatina o péptidos similares a la somatostatina en células del hipotálamo, páncreas (células α_1), estómago e intestino de la rata. Se destaca que los resultados inmunohistoquímicos han revelado una distribución inesperadamente difusa de la somatostatina en el sistema nervioso. No solamente fue encontrada en la capa externa de la eminencia media, sino también en extensos retículos neuronales en áreas hipotálamicas y extrahipotálamicas del cerebro. Se expone, además, que estos resultados indican que la somatostatina está presente en una población específica de las neuronas sensoriales primarias. La función de la somatostatina como hormona hipotálamica liberada hacia los vasos portales está directamente sustentada por los estudios morfológicos realizados, mientras que su función en los extensos retículos de las fibras nerviosas está menos determinada. Sin embargo, tiene que considerarse la posibilidad de que la somatostatina puede actuar como sustancia trasmisora o moduladora en muchas áreas del sistema nervioso central. Estudios electrofisiológicos han demostrado una acción deprimente en este péptido, conjuntamente con la acción invariablemente inhibidora sobre la liberación de varias hormonas, por lo que la somatostatina parece representar un poderoso péptido inhibidor que ejerce sus acciones en muchos sistemas.

INTRODUCCION

* Conferencia por invitación ofrecida por el Profesor Rolf Luft en el Consejo Científico, Ministerio de Salud Pública, La Habana, Cuba, enero 16 de 1976.

** Departamento de Endocrinología, Hospital Karolinska, Estocolmo, Suecia.

*** Departamento de Histología, Instituto Karolinska, Estocolmo, Suecia.

**** Departamento de Investigación del Grupo Kabi, Estocolmo, Suecia.

En 1973, la somatostatina, un factor inhibidor de la liberación de la hormona de crecimiento (GH) fue aislado de hipófisis ovinas y sintetizado y caracterizado como un tetradecapéptido¹ (esquema 1). Muy pronto se demostró igualmente que la somatostatina disminuía los niveles de GH en pacientes acromegálicos²⁻⁴ (gráfico 1). Se demostró además que este tetradecapéptido in-

Esquema 1

ESTRUCTURA QUIMICA DE LA SOMATOSTANINA

H - Ala - Gly - Cys - Lys - Asn - Phe - Phe - Trp - Lys - Thr - Phe - Thr - Ser - Cys - OH

había la respuesta de la GH a la hipoglucemia, arginina, L-dopa y al ejercicio.^{2,6,7}

Inesperadamente, y más como hallazgo accidental, se observó que la somatostatina inhibía también la liberación de insulina en el hombre y en animales, como se observa en el gráfico 1.⁸⁻¹¹ Nuestro conocimiento durante el último año con relación a la localización de la somatostatina en el organismo se ha incrementado dramáticamente¹² y se ha obtenido una información adicional con respecto a la acción de este notable factor u hormona. De aquí en adelante nos

concentraremos sobre alguna de esta nueva información, obtenida en nuestros laboratorios e igualmente consideraremos sus implicaciones clínicas.

La somatostatina y la función pancreática endocrina

Liberación de insulina. El efecto inhibitorio de la somatostatina sobre las funciones pancreáticas endocrinas, presenta algunas características que merecen ser enfatizadas. Una de ellas es la notable sensibilidad de las células de los islotes a la hormona. Esto fue demostra-

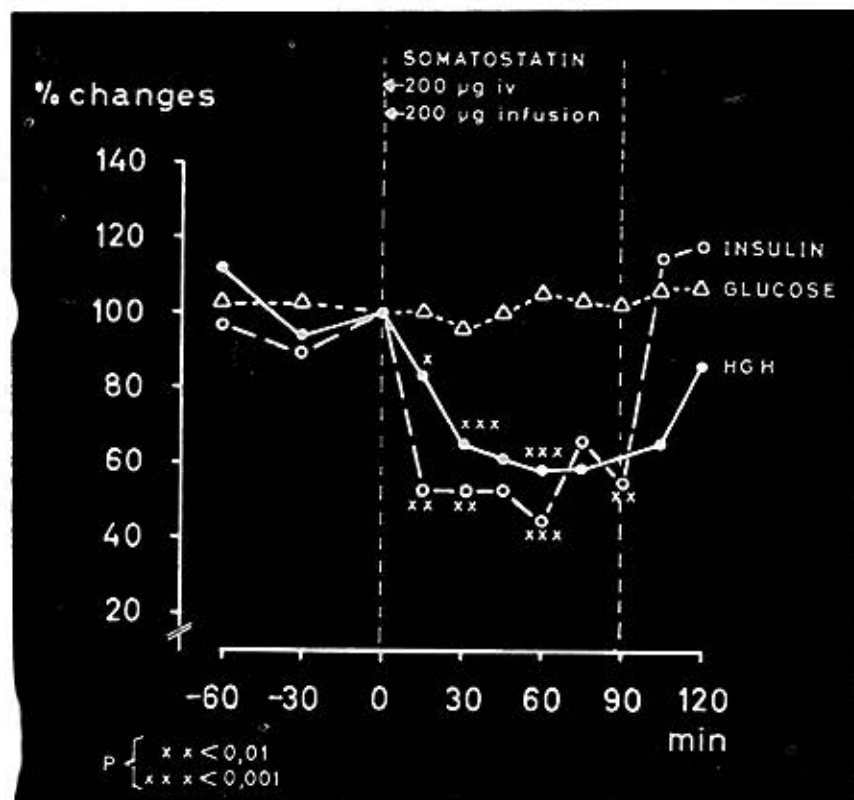


Gráfico 1. Efecto de la somatostatina sobre los niveles de glucosa, insulina y hormona del crecimiento (HGH) en cinco pacientes acromegálicos. La dosis de somatostatina es mostrada en la figura¹¹ sin publicar.

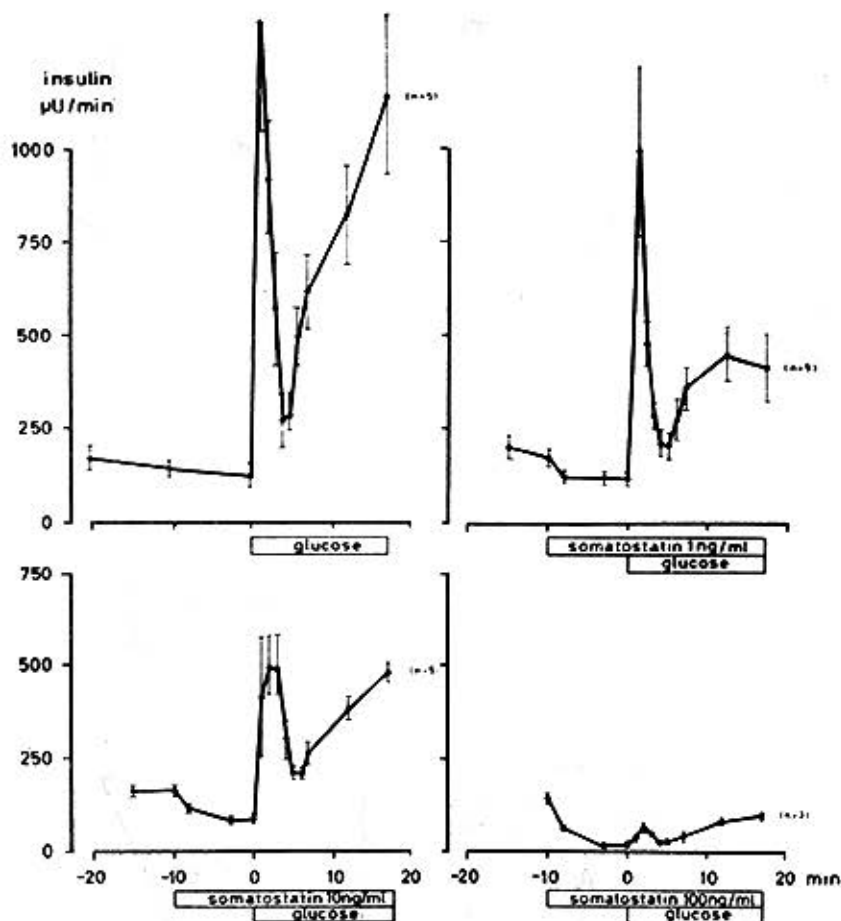


Gráfico 2. Efecto lineal de la somatostatina (1-10-100 ng/ml de perfundido) sobre la liberación de insulina inducida por glucosa (3.0 mg/ml), del páncreas perfundido aislado de rata. Seguido al aislamiento los páncreas fueron equilibrados por 30 minutos con 1.5 mg/ml de glucosa en el perfundido. El estímulo de glucosa se aplicó entre 0 y 17 minutos, la somatostatina 10 minutos antes y durante la estimulación con glucosa. Los resultados son expresados como promedio \pm SEM de cinco experimentos.¹⁰

do en el páncreas aislado perfundido de rata¹⁰ (gráfico 2). El incremento de la concentración de glucosa de 1.5 a 3.0 mg/ml en el perfundido dio como resultado una significativa estimulación en la liberación de insulina. Se obtuvo una curva bifásica típica, con un valor pico de insulina de aproximadamente 1400 μ U/min., ya un minuto después del incremento de la concentración de glucosa en el perfundido.

La administración de somatostatina en una concentración tan baja como 1 ng/ml por diez minutos antes y durante la infusión con 3.0 mg/ml de glucosa, suprimió significativamente la liberación de insulina estimulada por la glucosa. Este efecto fue más prominente en el segundo pico de la curva de insulina. Al aumentar la concentración de somatostatina a 100 ng/ml, se obtuvo una inhibi-

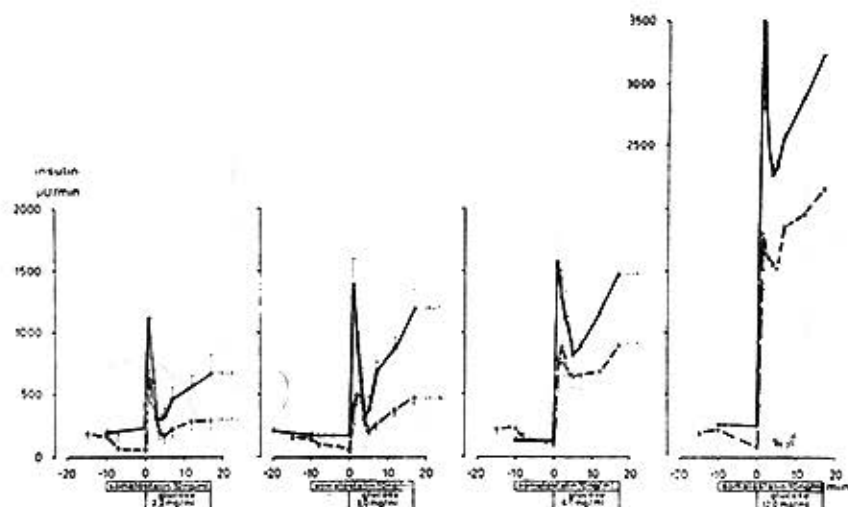


Gráfico 3. Efecto lineal de la somatostatina (10 ng/ml de perfundido) sobre la liberación de insulina inducida por glucosa (2.2, 3.0, 6.0, y 12 mg/ml del perfundido). Las condiciones de incubación son dadas en el gráfico 2.¹¹

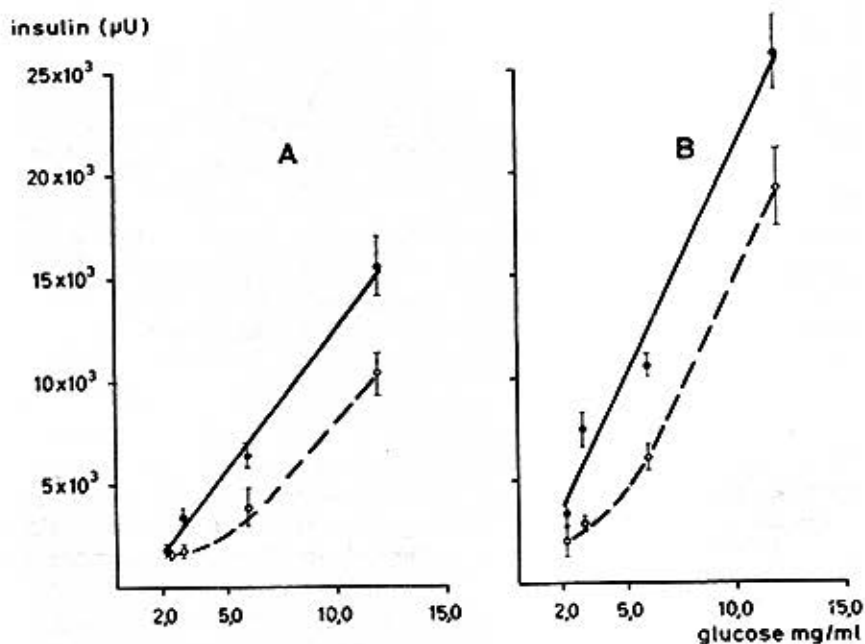


Gráfico 4. Las curvas dosis-respuestas-insulina-glucosa para las fases tempranas (0-7 minutos A) y tardías (7-17 minutos B) de la liberación de insulina por la administración de glucosa, en ausencia (línea sólida) y presencia (línea punteada) de la somatostatina. La relación dosis-respuesta fue calculada de los experimentos presentados en el gráfico 3.¹¹

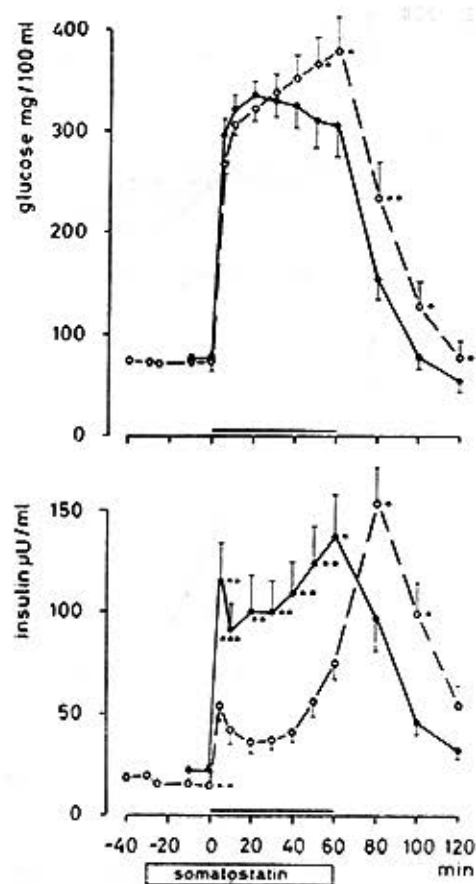


Gráfico 5. Efecto de la somatostatina sobre la liberación de insulina inducida por glucosa en el hombre. Los círculos llenos y líneas sólidas representan los experimentos de control, los círculos abiertos y líneas quebradas, los experimentos con somatostatina. Promedio \pm SEM de 9 experimentos. La significación de las diferencias simultáneas entre los experimentos de control y somatostatina son señaladas por $+$ = $p < 0.05$.

$++$ = $p < 0.01$, $+++$ = $p < 0.001$.¹³

ción casi completa de la liberación de insulina basal, así como de la provocada por la glucosa.

El tipo de inhibición de la somatostatina sobre la liberación de insulina se diluyó igualmente en la preparación mencionada¹¹ (gráfico 3). Una sola dosis de somatostatina fue administrada —10 ng/ml del perfundido— mientras que la dosis de glucosa fue gradualmente incre-

mentada (2,2, 3,0, 6,0 y 12,0 mg/ml del perfundido administrado). La dosis de somatostatina arriba mencionada inhibió significativamente la liberación de insulina inducida por todas las dosis de glucosa. Esta inhibición incluyó los picos de insulina primarios y secundarios. Basado en estos resultados, se evaluó la relación dosis-respuesta entre la estimulación de la liberación de insulina por la glucosa, en ausencia y presencia de la somatostatina (gráfico 4). En la ausencia de somatostatina se observó una relación casi lineal para los niveles de concentración de glucosa indicados, tanto para los picos de insulina primarios (0-7 minutos) como para los secundarios (7-17 minutos). En la presencia de somatostatina, la curva dosis-respuesta se desvió casi paralelamente hacia la derecha. Por lo tanto, la somatostatina en dosis muy pequeñas inhibía significativamente la liberación de insulina inducida por la glucosa en el páncreas aislado de rata. Esta inhibición parecía ser de naturaleza competitiva.

La acción inhibitoria de la somatostatina sobre la liberación de insulina, como se ha indicado, fue igualmente observada en el hombre, que comprendía la liberación de insulina inducida por glucosa, glucagón y tolbutamida, así como arginina.^{13,14} Como se observa en el gráfico 5, la somatostatina (dosis de preparación 1,0 g/kg, dosis de infusión 2,0 μ g/kg inhibió marcadamente la liberación de insulina en el hombre, inducida por una infusión estandarizada de glucosa.¹⁶ La inhibición nuevamente comprendió los picos de insulina primarios y secundarios y fue acompañada por una elevación de la concentración de glucosa en sangre. La discontinuación de las infusiones de glucosa y somatostatina fue seguida por una rápida y notable elevación de insulina, al tiempo que la concentración de glucosa en sangre mostraba un rápido descenso.

La misma dosis de somatostatina también inhibió en igual extensión la liberación de insulina inducida por glucagón (1 mg por vía intravenosa) (gráfico 6), por tolbutamida (1 g por vía in-

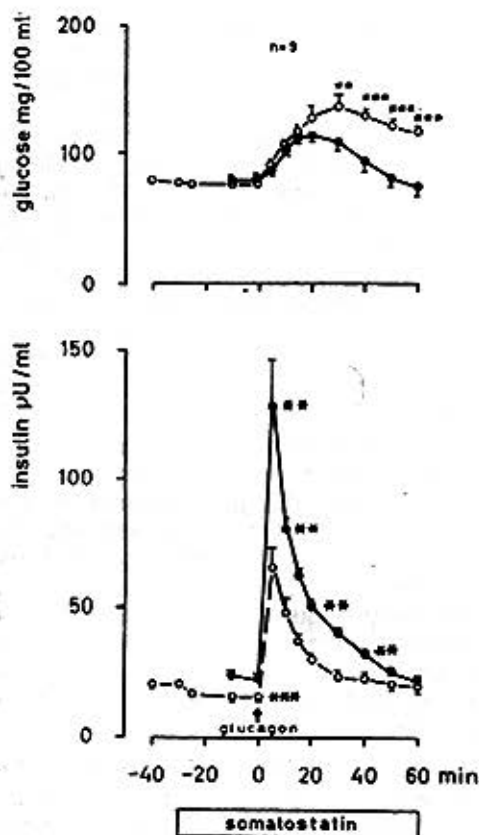


Gráfico 6. Efecto de la somatostatina sobre la liberación de insulina inducida por glucagón (1 mg por vía intravenosa) en el hombre. Para símbolos, véase el gráfico 5.¹³

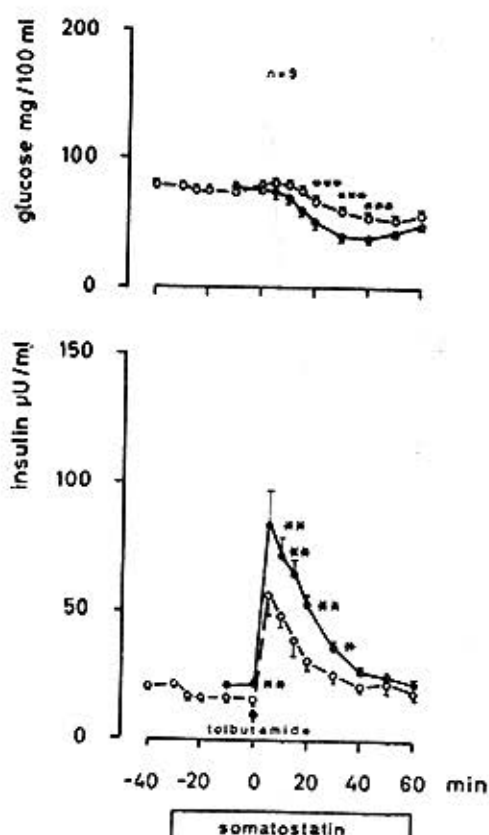


Gráfico 7. Efecto de la somatostatina sobre la liberación de insulina inducida por la tolbutamida (1 g IV) en el hombre. Para símbolos, ver el gráfico 5.¹³

travenosa)¹³ (gráfico 7) y por arginina (dosis de preparación 150 mg/kg, dosis de infusión de 10 mg/kg por un período de 30 minutos) (gráfico 8).¹⁴ Debemos mencionar al respecto, que la infusión de un agente bloqueante α -adrenérgico, la fentolamina, no alteró el efecto inhibitorio de la somatostatina sobre la liberación de insulina provocada por la glucosa,¹⁷ mientras que la dosis correspondiente de la droga sí bloqueó la supresión inducida por adrenalina de la liberación de insulina estimulada por la glucosa.¹⁷

Estos estudios demuestran que la somatostatina fue un potente inhibidor de la liberación de insulina inducida por diferentes insulínogogos. Esta inhibición

no parece estar mediada por receptores α -adrenérgicos en la célula beta.

Liberación de glucagón: El patrón de liberación del glucagón inducido por arginina fue semejante al de la liberación de insulina (gráficos 8 y 9).¹⁴ En el hombre, la liberación de glucagón inducida por arginina fue evidentemente suprimida por la somatostatina (gráfico 9). La somatostatina (10 ng/ml) inhibió igualmente la liberación de glucagón inducida por arginina en el páncreas perfundido de rata (gráfico 9).

Se hace manifiesto de estos estudios—donde las secreciones de insulina y glucagón estimuladas por arginina fueron medidas simultáneamente—que fue requerida aproximadamente la misma

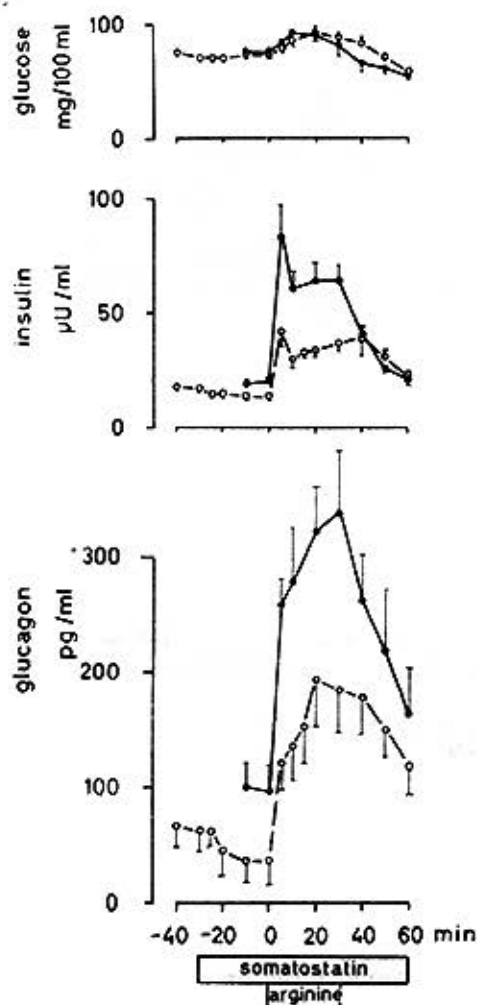


Gráfico 8. Efecto de la somatostatina sobre la liberación de insulina inducida por arginina (dosis de preparación 150 mg/kg, dosis de infusión 10 mg/kg por 30 minutos) en el hombre. Para símbolos, véase gráfico 5.¹³

dosis de somatostatina para suprimir la función secretora de las células beta, así como las células α 2 del páncreas.

Modo de acción de la somatostatina: Por tanto, nuestros datos demuestran evidentemente que la somatostatina inhibe la liberación de insulina y glucagón. El modo de acción de la somatostatina al respecto es desconocido. Se debe tener en cuenta que, a pesar del considerable esfuerzo investigativo durante la última década, el modo de acción, fisiológico o farmacológico, de cualquiera de los insulinógenos, no está claro aún. En años recientes nuestro trabajo¹⁸ y el de otros,¹⁹ ha enfocado la atención sobre la posibilidad de que la glucosa puede provocar la liberación de insulina, no primariamente a través de su metabolismo, sino interactuando con un receptor específico de la membrana de una célula beta, el que inicia una señal insulinogénica. La naturaleza de esta señal insulinogénica es oscura. Lo más probable es que el AMP-cíclico desempeñe una importante función en el sistema de señal, puesto que se ha demostrado que la glucosa estimula la formación del AMP-cíclico en islotes pancreáticos aislados.²⁰ Es indudable que el metabolismo de la glucosa en la célula beta también desempeña una importante función en la liberación de insulina, pero más como proveedor de la energía requerida para el proceso.

Contra este antecedente, y si se toma en consideración que la somatostatina inhibe la acción de todas las insulinógenas estudiadas, un posible modo de acción de la somatostatina en este respecto, pudiera ser la disminución en las células beta del nivel del AMP-cíclico. Esta hipótesis se verifica por la reciente observación de que la somatostatina suprimió "in vitro" la acumulación del AMP-cíclico en el tejido de la pituitaria anterior.^{21,22} Además, se ha demostrado que la somatostatina en concentraciones muy altas (500 ng/ml), después de una incubación de 60 min., inhibía la liberación de insulina por los islotes aislados de rata. Simultáneamente se disminuyó la acumulación del AMP-cíclico en el medio.^{11,23} Sin embargo, este efecto también pudiera ser de tipo farmacológico.

Localización de la somatostatina en el páncreas de rata: Apenas un ng de somatostatina por ml de perfusión fue suficiente para una inhibición notable de la liberación de insulina inducida por glucosa en el páncreas aislado de rata. La dosis más baja de somatostatina requerida para inhibir significativamente

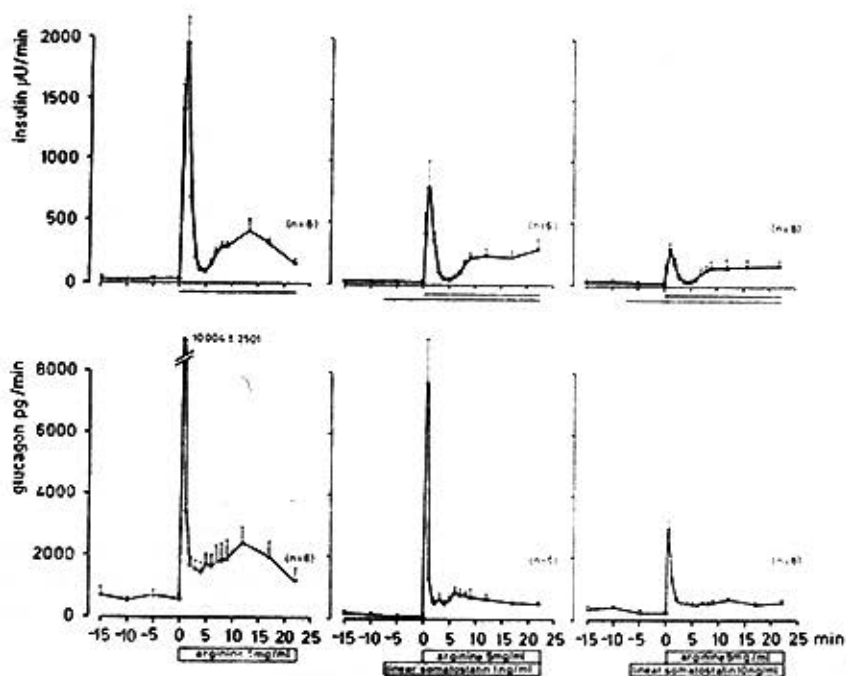


Gráfico 9. Efecto de la somatostatina (1 y 10 ng/ml de *pe.tundido*) sobre la liberación de insulina y glucagón inducida por arginina (5 mg/ml) en páncreas *perfundido* de rata aislado. Seguido al aislamiento, los páncreas fueron equilibrados por 40 minutos con 0,8 mg/ml de glucosa. El estímulo de arginina fue aplicado entre 0 y 23 minutos, con la somatostatina aplicada 7 minutos antes y durante la estimulación con arginina. Los resultados son expresados como el promedio \pm SEM.¹⁴

la liberación de insulina en el hombre, fue de un ng/kg como bolo, seguida de 2 μ g/kg por 90 min.¹² Aun si estas dosis pudieran considerarse como muy pequeñas, son todavía mayores que las que pudieran llegar al páncreas desde el hipotálamo a través de la circulación sistémica. Por tanto, hemos planteado la interrogante de que la somatostatina pudiera también ser producida por el páncreas. Recientemente, nos fue posible demostrar que esto era realmente así. Utilizando anticuerpos a la somatostatina producidos en conejos²⁴ y la misma técnica inmunofluorescente previamente utilizada para localizar la somatostatina en el sistema nervioso central,²⁵ pudimos demostrar la presencia de somatostatina o de un polipéptido similar en ciertas células de los islotes del páncreas de cobayos y ratas.²⁶

La naturaleza de las células del páncreas productoras de somatostatina fue explorada por *Hellerström* et al. por medio de la tinción con plata.²⁷ Según estos autores, la técnica de tinción con plata permite clasificar las células alfa pancreáticas en dos grupos diferentes, dependientes de la presencia (célula α_1) o ausencia (células α_2) de argirofilia citoplasmática. Se ha demostrado de forma concluyente que la célula α_2 es la fuente del glucagón, mientras que existe una gran controversia en cuanto a la significación biológica de la célula α_1 . Por medio de un tratamiento consecutivo con una técnica inmunofluorescente y tinción con plata, de las mismas secciones, se pudo demostrar que virtualmente todas las células somatostatina positivas eran igualmente positivas a la plata (figuras 1 y 2), mientras que las células

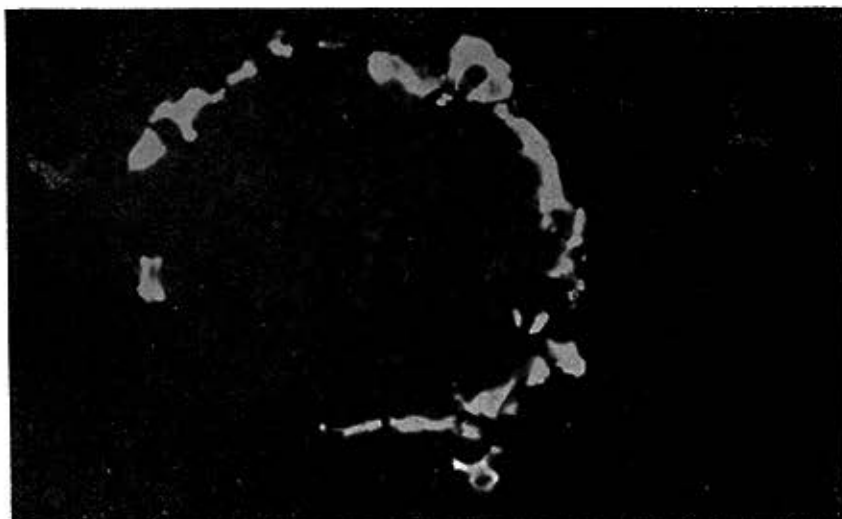


Figura 1. Micrografía por inmunofluorescencia de una sección pancreática incubada con antisuero de somatostatina. Amplificación $400 \times^{15}$. (Con permiso del editor).

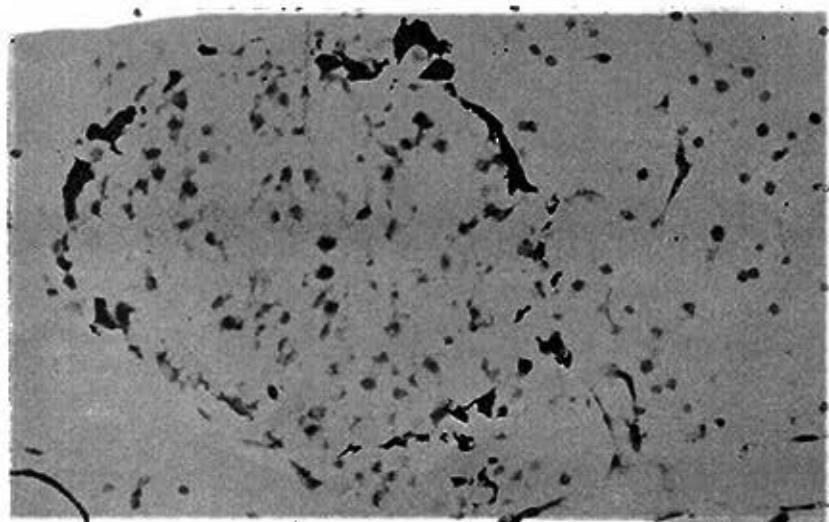


Figura 2. Tinción con plata de la misma sección de la figura 1. Observe la completa correlación entre las células somatostatina positivas y argirofílicas. Amplificación $400 \times^{15}$. (Con permiso del editor).

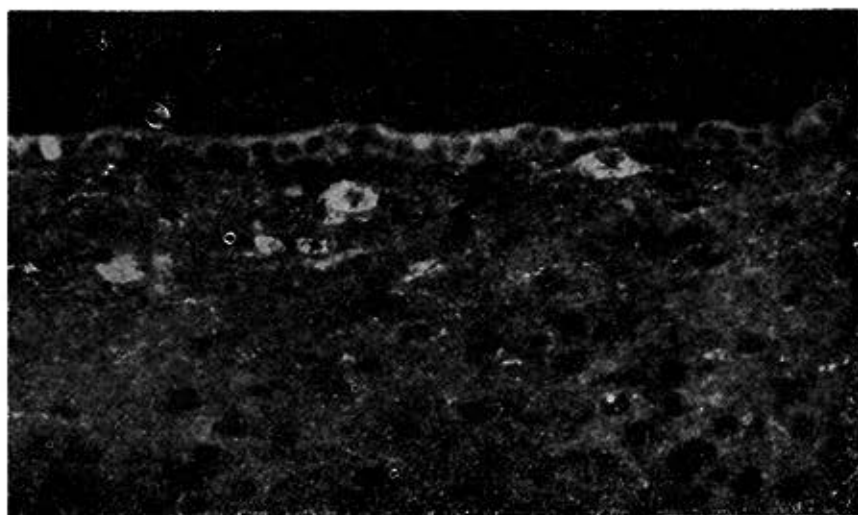


Figura 3. Micrografía por inmunofluorescencia del área periventricular del hipotálamo después de la incubación con antisuero de somatostatina. Se observan cuerpos celulares fluorescentes cercanos al ventrículo. Observe que la fluorescencia está confinada al citoplasma. Células endocelulares exhibiendo fluorescencia no específica. Amplificación 400x15. (Con permiso del editor).

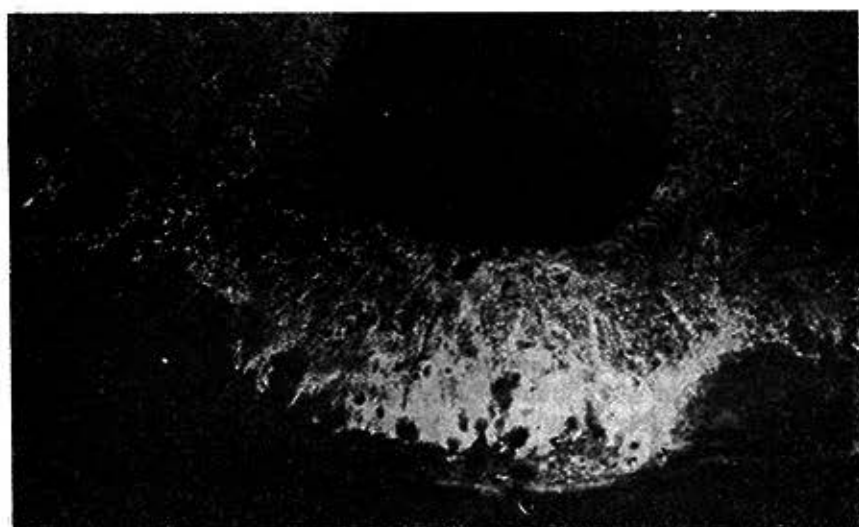


Figura 4. Micrografía por inmunofluorescencia de la eminencia media al nivel medio del hipotálamo después de la incubación con antisueros de somatostatina. La inmunofluorescencia somatostatina positiva está mayormente presente en la parte media pero se extiende hacia capa externa de la parte lateral. Amplificación 140 x¹⁵. (Con permiso del editor).

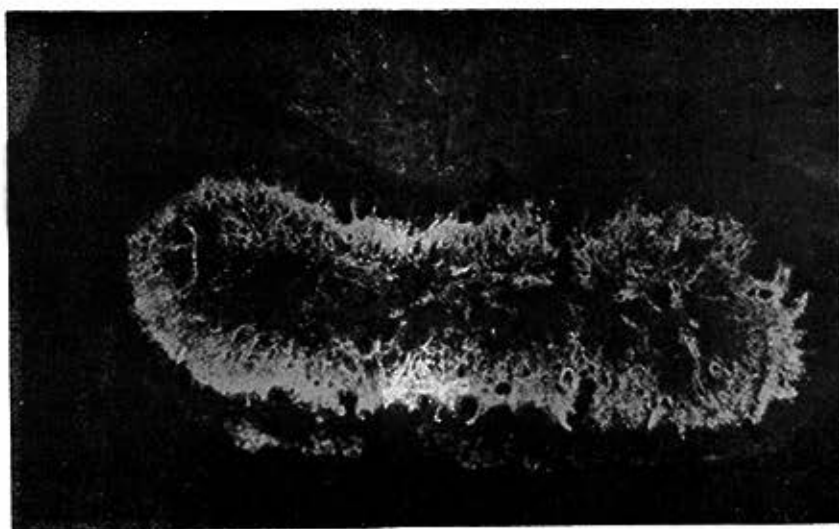
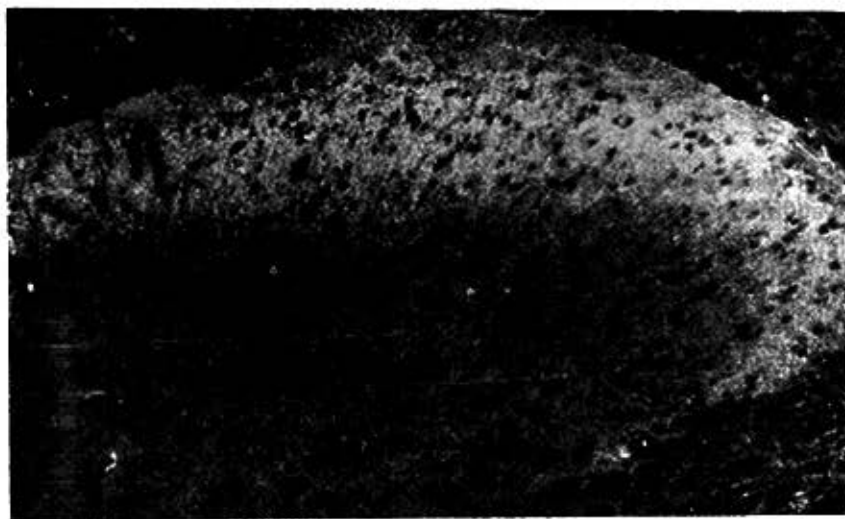
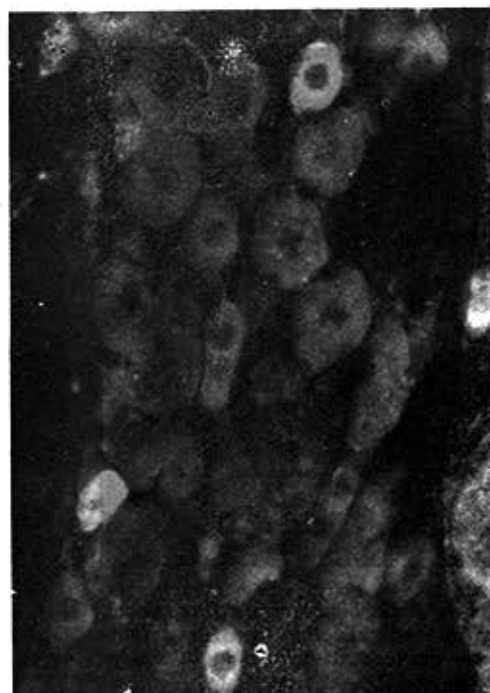


Figura 5. Micrografía por inmunofluorescencia del tallo hipofisario e hipotálamo basal después de la incubación con antisuero de somatostatina. Las fibras fluorescentes están presentes en la capa externa de todo el tallo. Amplificación 140 x¹⁵. (Con permiso del editor).



Figuras 6, 7 y 8. Micrografías por inmunofluorescencia del cuerno dorsal de la médula espinal (figura 6), un ganglio espinal (figura 7) y del colon (figura 8) después de la incubación con antisuero de somatostatina. Las fibras fluorescentes de la médula espinal se observan principalmente en las láminas I y II (figura 6). Algunos cuerpos celulares somatostatina positivos se observan en los ganglios espinales (figura 7). Fibras nerviosas fluorescentes se observan en la lámina mucosa alrededor de las partes basales de las criptas (figura 8). Capa de músculo a la izquierda. Amplificaciones 150 x (figura 6) y 300 (figuras 7, 8). (Con permiso del editor).



de glucagón no lo eran.¹⁵ Por consiguiente, la somatostatina en los islotes de rata se encuentra localizada en las células α_1 .^{15,28-30}

Localización de la somatostatina en el hipotálamo de rata

La somatostatina fue extraída primero del hipotálamo y consecuentemente a su posible localización fue estudiada en esta área con inmunohistoquímica.^{15,24,27,31-35} Como se demuestra en la figura 3, los cuerpos de células fluorescentes fueron observados en la zona periventricular a nivel del núcleo supraquiasmático extendiéndose en dirección caudal. Los cuerpos de las células se observaron en ambos lados del ventrículo, pero sin entrar al núcleo paraventricular.³⁶ Las fibras somatostatina positivas estaban principalmente concentradas hacia la capa externa de la eminencia media (figuras 4 y 5), extendiéndose desde su comienzo a todo lo largo del tallo. Las fibras positivas estaban distribuidas tan-

to en las partes laterales como medias de la eminencia media (figura 5), con un aumento de fibras en dirección caudal. En el tallo la superficie completa estaba cubierta de un plexo denso de fibras somatostatina positivas (figura 5). La distribución de la somatostatina en el hipotálamo de rata difería claramente de la de LH-RH.³⁷⁻³⁹ Mientras que la somatostatina se encontraba tanto en la parte media como lateral de la eminencia media, la LH-RH estaba en su mayor parte confinada a la eminencia media lateral. Además, en el tallo se observaron sólo unas pocas fibras LH-RH positiva, mientras que la somatostatina cubría la superficie completa del tallo. La distribución de fibras conteniendo TRH, estaba por otra parte, confinada principalmente a las partes medias de la capa externa de la eminencia media.⁴⁰

También se demostró la presencia de fibras conteniendo somatostatina en los núcleos hipotalámico ventromedial, hi-

potalámico arqueado y en el núcleo supraquiasmático. En las regiones extra-hipotalámicas, dichas fibras fueron igualmente observadas alrededor de los vasos sanguíneos en el "organum vasculosum", en el órgano subfornical y en fibras débilmente fluorescentes de la pituitaria posterior. Extensos retículos positivos de somatostatina se encontraban en muchas otras regiones del cerebro.⁴¹

Debe señalarse que la distribución de la somatostatina es sugestiva de una doble función de este péptido en el sistema nervioso: la localización cercana a los vasos portales puede indicar una liberación hacia los vasos sanguíneos, mientras que la presencia de somatostatina en probables terminaciones nerviosas dentro del parénquima cerebral puede indicar una función transmisora.

Evidencia de la presencia de somatostatina en algunas neuronas sensoriales primarias

Estudios del sistema nervioso por inmunofluorescencia han dado pruebas de la existencia de neuronas sensoriales primarias que contienen somatostatina.^{15,42,43}

Como se muestra en la figura 6, un plexo denso de fibras conteniendo somatostatina estaba presente en la sustancia gelatinosa de los cuernos dorsales de la *médula espinal* y en las partes adyacentes del fascículo lateral. No se observaron dichas fibras alrededor del cuerno ventral o alrededor del canal central. En los *ganglios espinales* (figura 7), y a niveles cervicales, torácicos y lumbares, varios cuerpos celulares neuronales mostraban una inmunofluorescencia positiva. Estos cuerpos celulares eran casi exclusivamente de tipo pequeño y no ocupaban más de un 10% de todos los cuerpos celulares neuronales. También en el ganglio del trigémino pudieron observarse algunos de dichos cuerpos celulares somatostatina positivos. En cuanto a los nervios periféricos (figura 8), una red mayormente esparcida de fibras somatostatina posi-

tivas fueron observadas en la pared del intestino, especialmente en el colon, ocupando la lámina propia alrededor de las partes basales de las criptas y alrededor de las células ganglionares en el plexo de Auerbach.

La función de la somatostatina —o de un péptido similar— en el sistema nervioso no está clara en el presente. En la hipófisis y páncreas ejerce acciones inhibitorias y en el cerebro tiene un efecto depresor en la actividad de éste,⁴⁴ por consiguiente existe la posibilidad de que la somatostatina pueda desempeñar una función como sustancia transmisora inhibitoria en algunas de las neuronas sensoriales primarias, y actuar como inhibidor en el procesamiento de las entradas sensoriales al sistema nervioso central.

Localización de la somatostatina en órganos y tejidos de rata

El cuadro I resume nuestros hallazgos hasta ahora de la ocurrencia de estructuras somatostatina positivas en órganos y tejidos de rata. Las estructuras que contienen somatostatina son de dos tipos y parecen representar tanto las neuronas como células semejantes a las endocrinas.

En cuanto a las neuronas, cuerpos celulares somatostatina positivos y estructuras semejando fibras y manchas han sido observadas en el hipotálamo a nivel de microscopio de luz. Al nivel ultraestructural, *Pelletier et al.*³¹ han demostrado concretamente que en la eminencia media el producto de reacción está cubriendo las vesículas de almacenamiento intraneurales. Parece por lo tanto probable, que las estructuras que semejan fibras y manchas observadas en el microscopio de fluorescencia, representan terminales nerviosas. La significación de los axones somatostatina positivos en el sistema nervioso periférico no está claro, pero la presencia de cuerpos celulares neuronales en los ganglios espinales, y de fibras somatostatina positivas en el cuerno dorsal de la médula

CUADRO I
OCURRENCIA DE ESTRUCTURAS SOMATOSTANINA POSITIVAS EN ORGANOS
Y TEJIDOS DE RATA

Localización	Somatostatina	Posible papel funcional
<i>Neuronas</i>		
1. Capa externa de la eminencia media.		Hipotalámico, hormona inhibitoria actuando a nivel de la pituitaria.
2. Varias áreas hipotalámicas y extra-hipotalámicas del SNC.		Transmisor o modulador inhibitorio.
3. Tracto gastro-intestinal.		Inhibitorio (?) transmisor en las neuronas primarias.
Ganglios espinales.		
Cuerno dorsal de la médula espinal.		
<i>Células de tipo endocrino</i>		
4. Células A ₁ (células-D) en el páncreas endocrino.		Inhibición de la secreción de insulina y glucagón.
5. Células parafoliculares en la glándula tiroides.		
6. Estómago y tracto gastro-intestinal superior.		Inhibición de la secreción gástrica.

espinal, indican que estas fibras pertenecen a neuronas sensoriales primarias.

En cuanto a la localización de somatostatina en células que semejan a las endocrinas, tal como han sido observadas y ya mencionadas en los islotes pancreáticos, pero también en las células parafoliculares de la glándula tiroides, así como en el estómago y en el tracto gastrointestinal superior.^{24,30} En cuanto a la ocurrencia en el estómago, la somatostatina puede desempeñar una función fisiológica en ciertos mecanismos gástricos. En efecto, se ha informado que la somatostatina inhibe la secreción de gastrina, pepsina y ácido gástrico.^{45,46}

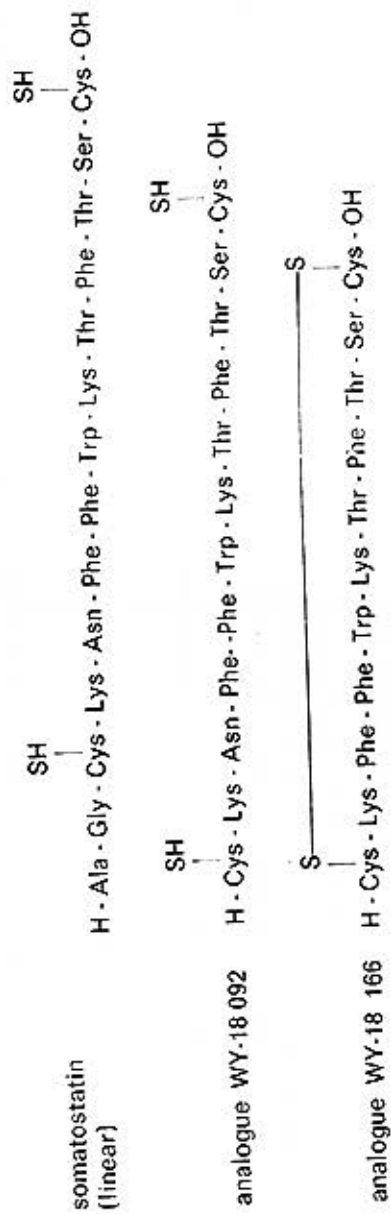
En conclusión, los datos presentes revelan la existencia en la rata de sistemas celulares diseminados, incluyendo tanto las neuronas como las células que semejan a las endocrinas y contie-

nen somatostatina o péptidos similares a la somatostatina. Este péptido puede en este caso tener funciones reguladoras a diferentes niveles del organismo, además de su acción inhibitoria sobre la secreción de la hormona de crecimiento.

Posible uso clínico de la somatostatina

Ha sido sugerido por varios autores que la somatostatina —preferiblemente en forma de acción prolongada— pudiera ser de valor en el tratamiento de enfermedades como acromegalia, diabetes mellitus, hiperinsulinismo espontáneo, etc. En la acromegalia, la acción inhibitoria de liberación de GH y en la diabetes la inhibición de la GH así como el glucagón, serían de importancia especial, mientras que la acción inhibitoria de la insulina sería preferible en el hiperinsulinismo.

Esquema 2
 SECUENCIA DE LA SOMATOSTATINA Y ANALOGOS DE LA SOMATOSTATINA**



CUADRO II

EFFECTO DE LA SOMATOSTATINA Y ANALOGOS DE LA SOMATOSTATINA SOBRE LA LIBERACION DE INSULINA INDUCIDA POR ARGININA EN PANCREAS DE RATA PERFUNDIDO AISLADO^{1*}

Adición	Cantidad añadida por ml	No. de expe.	Liberación de insulina en μ U/ml		Liberación de glucagón en pg/ml		p ^{**}
			0-7 min.	7-17 min.	0-7 min.	7-17 min.	
Ninguna		8	3 232 \pm 408	3 308 \pm 566	8 509 \pm 1 947	15 474 \pm 5 362	
Somatosta- tina	10 ng	8	585 \pm 164	1 173 \pm 560	2 737 \pm 543	3 433 \pm 789	0,02
Análogo WY-18 092	10 ng	6	1 034 \pm 189	1 335 \pm 359	11 020 \pm 2 945	11 678 \pm 3 219	NS
Análogo WY-18 166	10 ng	6	267 \pm 255	398 \pm 235	6 115 \pm 1 527	6 593 \pm 1 634	NS

* Valores p^{*} se refieren a la significación entre los experimentos de control y aquellos con somatostatina o análogos.

Los estudios presentes han demostrado la localización difusa de la somatostatina o de péptidos similares a la somatostatina en el organismo. Pudiera ser favorable, cuando se enfoca el uso clínico de la somatostatina, tener a mano la somatostatina o una sustancia similar a ésta, la que muestra exclusivamente la acción inhibitoria deseada, o una o dos de las acciones de la somatostatina original. Por este motivo se han sintetizado análogos de la somatostatina y probado en su efecto inhibitorio sobre la liberación de insulina, glucagón y GH.

El esquema 2 muestra la estructura de dos de dichos análogos. En ambos casos, prescindiendo de los extremos libres Ala¹-Gly⁷ de la somatostatina, fue acompañada de una abolición o disminución de la actividad inhibitoria sobre la liberación de glucagón inducida por arginina, pero preservando la potencia inhibitoria sobre la liberación de insulina

del páncreas de rata perfundido aislado¹² (cuadro II). Además, la supresión de Asn⁵ (Wy- 18 166) no pareció influir en la actividad de liberación de insulina. La disminución en el efecto de la somatostatina des-Ala¹-Gly⁷ Asn⁵, ha sido también demostrada por Sarantakis et al¹⁷ en estudios "in vivo" con ratas. Ambos análogos todavía ejercieron alguna acción inhibitoria sobre la liberación de la GH, aunque ésta parecía ser menos pronunciada que la de la propia somatostatina.¹⁷

Estos hallazgos indican que se pueden sintetizar análogos que muestren preferentemente sólo una o algunas de las actividades de la somatostatina.

GH — Hormona crecimiento.

LH - RH — Hormona liberadora de hormona luteinizante.

TRH — Hormona liberadora de hormona estimulante del tiroides (TSH).

SUMMARY

Efendić, S. et al *Somatostatin: something more than a third pancreatic hormone*. Rev Cub Ped 49: 3. 1977.

It is stated that the tetradecapeptide somatostatin was first isolated from the hypothalamus by Guillemin et al., and that it inhibited the release of the growth hormone through the hypophysis. Small doses of somatostatin also inhibit the release of pancreatic hormones such as insulin and glucagon as well as gastrin, pepsin, gastric acid and secretin. These findings suggest a physiologic function of somatostatin in regulating the secretion of these hormones and substances. This suggestion is supported by the immunohistochemical demonstration of the somatostatin, or peptides similar to somatostatin, in the hypothalamus cells, the pancreas (α_1 cells), the stomach and the intestine of the rat. The immunohistochemical results have revealed an unexpectedly diffuse distribution of somatostatin in the nerve system. It was found not only in the external layer of the medial eminence, but also in the large neural reticuli in the brain hypothalamic and extrahypothalamic areas. These results also suggests that somatostatin is present within a specific population of primary sensorial neurons. The function of somatostatin as an hypothalamic hormone released towards the portal vessels is directly supported by the morphologic studies carried out, while its function in the nerve fibers large reticuli is less determined. We must consider, however, that somatostatin can act as a transmission or modulation substance in many of the central nerve system areas. The electrophysiologic studies have proved, together with its inhibitory action, a depressive action of this peptide upon several hormones. That is why somatostatin appears as a powerful inhibitory peptide which exerts its actions upon many systems.

RESUME

Efendić, S. et al. *Somatostatine, plus qu'une troisième hormone pancréatique*. Rev Cub Ped 49: 3. 1977.

Le tetradécapeptide somatostatine, fut premièrement isolé de l'hypothalamus par Guillemin et al qui ont démontré qu'inhibait la libération des hormones de la croissance par l'hypophyse. La somatostatine dans des petites doses inhibe aussi la libération des hor-

mones pancréatiques, insuline et glucagon, ainsi que la gastrine, la pepsine, acide gastrique et sécrétine. Il est à souligner que ces trouvailles suggèrent une fonction physiologique de la somatostatine dans la régulation de la sécrétion de ces hormones et substances. Cette suggestion est appuyée par la démonstration immunohistochimique de la somatostatine ou peptide similaires à celle-ci dans des cellules de l'hypothalamus, pancréas (cellules α_1), estomac ou intestin du rat. Les résultats immunohistochimiques ont révélé une distribution inattendue diffuse de la somatostatine dans le système nerveux. Elle n'as pas été, seulement trouvée dans la couche externe de l'éminence moyenne, mais aussi dans des réticules extenses neuronaux dans des aires hypothalamiques et extra-hypothalamiques du cerveau. En plus, on expose que ces résultats indiquent que la somatostatine est présente dans une population spécifique de neurones primaires. La fonction de la somatostatine en tant que hormone hypothalamique libérée vers les vaisseaux portaux est directement appuyée par les études morphologiques réalisées, tandis que sa fonction dans les réticules extenses des fibres nerveuses est moins déterminée. Néanmoins, il faut considérer la possibilité que la somatostatine peut agir comme substance de transmission ou modulation dans beaucoup d'aires du système nerveux central. Les études électrophysiologiques ont démontré une action depressive dans ce peptide, ensemble à l'action invariable d'inhibition sur la libération de plusieurs hormones, et pour cette raison somatostatine semble représenter un peptide inhibiteur puissant qui exerce les actions dans beaucoup de systèmes.

РЪСМЪЕ

Эдендик, С. др. Соматостатин, более чем третьим гормоном поджелудочной железы. *Rev Cub Ped* 49: 3, 1977.

Указывается, что тетрадека-пептид соматостатина был впервые выделен из гипоталама Гилемином и другими и было показано, что этот гормон подавляет выделение гормона роста гипофиза. Соматостатин в малых дозах также подавляет выделение гормонов поджелудочной железы, инсулина и глюкагона, а также гастрин, пепсина, желудочной кислоты и секретина. Указывается, что эти находки наводят на мысль о физиологической функции соматостатина в регуляции секреции этих гормонов и субстанций. Эта мысль базируется на иммуногистохимической демонстрации соматостатина или аналогичных пептидов в клетках гипоталама, поджелудочной железы (клетки α_1), желудка и кишечника крыс. Подчеркивается, что иммуногистохимические результаты показали неожиданно диффузное распределение соматостатина в нервной системе. Не только был обнаружен в наружном слое среднего возвышения, а также в обширных нервных ретикулах (сетках) в гипоталамической и экстрагипоталамической области головного мозга, демонстрируется кроме того, что эти результаты указывают, что соматостатин находится в специфичной области чувствительных первичных нейронов. функция соматостатина как гипоталамического гормона, выделяемого в портальные сосуды подтверждается прямым путем проделанными морфологическими исследованиями, в то время как его функция в обширных сетях нервных волокон определена не так точно. Однако, нужно считаться с возможностью, что соматостатин может действовать как передающая субстанция во многих областях центральной системы. Электрофизиологические исследования показали подавляющее действие этого пептида, в совокупности с неизменно подавляющим действием на выделение некоторых гормонов, в виду чего соматостатин повидимому представляет собой мощный пептид-ингибитор, оказывающий свои действия на многие системы.

BIBLIOGRAFIA

1. Brazeau, P. et al. Hypothalamic polypeptide that inhibits the secretion of immunoreactive pituitary growth hormone. *Science* 179: 77, 1973.
2. Hall, R. et al. Action of growth hormone release inhibitory hormone in healthy men and in acromegaly. *Lancet* 2: 581, 1973.

3. *Besser, G. M. et al.* Growth hormone release inhibiting hormone in acromegaly. *Br Med J* 1: 352, 1974.
4. *Yen, S. S. C. et al.* Effect of somatostatin in patients with acromegaly. *New Engl J Med* 290: 935, 1974.
5. *Peracchi, M. et al.* Effect of somatostatin on blood glucose plasma growth hormone, insulin, and free fatty acids in normal subjects and acromegalic patients. *Metabolism* 23: 1009, 1974.
6. *Hansen, R. A. et al.* Some actions of growth hormone release inhibiting factor. *Br Med J* 3: 523, 1973.
7. *Siler, T. M. et al.* Inhibition of growth hormone release in human by somatostatin. *J Clin Endocr* 37: 632, 1973.
8. *Alberti, K. G. M. et al.* Inhibition of insulin secretion by somatostatin. *Lancet* 2: 1299, 1973.
9. *Mortimer, C. H. et al.* Effects of growth-hormone release inhibiting hormone on circulating glucagon, insulin, and growth hormone in normal, diabetic, acromegalic and hypopituitary patients. *Lancet* 1: 697, 1974.
10. *Efendić, S. et al.* Effect of somatostatin on glucose induced insulin release in isolated perfused rat pancreas and isolated rat pancreatic islets. *FEBS Letters* 42: 169, 1974.
11. *Efendić, S. et al.* Studies on the inhibitory effect of somatostatin on glucose induced insulin release in the isolated perfused rat pancreas. *Acta Endocrinol (Kbh.)* 78: 510, 1975 a.
12. *Efendić, S. et al.* Studies on the mechanism of somatostatin action on insulin release in man. I. Effect of blockade of adrenergic receptors. *Acta Endocrinol (Kbh.)* 78: 516, 1975 b.
13. *Efendić, S. et al.* Studies on the mechanism of somatostatin action on insulin release in man. II. Comparison of the effects of somatostatin on insulin release induced by glucose, glucagon and tolbutamide. *Acta Endocrinol (Kbh.)* in press, 1976 a.
14. *Efendić, S. et al.* Studies on the mechanism of somatostatin action on insulin release. III. Effect of somatostatin on arginine induced release of insulin and glucagon in man and perfused rat pancreas. *Acta Endocrinol (Kbh.)* in press, 1976 b.
15. *Hökfelt, T. et al.* Cellular localization of somatostatin in endocrine-like cells and neurons of the rat with special reference to the A1-cells of the pancreatic islets and to the hypothalamus. *Acta Endocrinol (Kbh.)* 80: Supp. 200, 1975 a.
16. *Cerasi, E. et al.* Plasma insulin response to glucose infusion in healthy subjects and in diabetes mellitus. *Acta Endocrinol (Kbh.)* 55: 278, 1967.
17. *Porte, D.* A receptor mechanism for the inhibition of insulin release by epinephrine in man. *J Clin Invest* 46: 86, 1967.
18. *Cerasi, E. et al.* Diabetes mellitus — a disorder of cellular transmission? *Horm Metab Res* 2: 246, 1970.
19. *Matschinsky, F. M. et al.* The dual function of glucose in islets of Langerhans. *J Biol Chem* 246: 1007, 1971.
20. *Grill, V. et al.* Stimulation by D-glucose of cyclic adenosine 3', 5'-monophosphate accumulation and insulin release in isolated pancreatic islets of the rat. *J Biol Chem* 249: 419, 1974.
21. *Kaneko, T. et al.* In vitro effects of synthetic somatotropin release inhibiting factor on cyclic AMP level and GH release in rat anterior pituitary gland. *Endocrinol Jap* 20: 535, 1973.
22. *Borgeat, P. et al.* Inhibition of adenosine 3'5' monophosphate accumulation in anterior pituitary gland in vitro by growth hormone-release inhibiting hormone. *Biochem Biophys Res Commun* 56: 1052, 1974.
23. *Efendić, S. et al.* Inhibition by somatostatin of glucose induced 3' 5'-monophosphate (cyclic AMP) accumulation and insulin release in isolated pancreatic islets of the rat. *FEBS Letters*, 55: 131, 1975.
24. *Arimura, A. et al.* Somatostatin: Abundance of immunoreactive hormone in rat stomach and pancreas. *Science* 189, 1007, 1975.
25. *Hökfelt, T. et al.* Immunohistochemical localization of somatostatin (growth hormone release-inhibiting factor) in the guinea pig brain. *Brain Res* 80: 165, 1974.
26. *Luft, R. et al.* Immunohistochemical evidence for the localization of somatostatin-like immunoreactivity in a cell population of pancreatic islets. *Med Biol* 52: 428, 1974.
27. *Hellerström, C. et al.* The two types of pancreatic A-cells and their relation to the glucagon secretion. In: *The structure and metabolism of the pancreatic islets*. Wenner-Gren Center Int. Symp. Ser. Vol 3. Eds. S. E. Brollin, B. Hellman and H. Knutson. Pergamon Press, Oxford, 1964.
28. *Dubois, M. P.* Presence of immunoreactive somatostatin in discrete cells of the endocrine pancreas. *Proc Natl Acad Sci USA*, 72: 1340, 1975.

29. *Orci, L. et al.* Evidence for the D-cell of the pancreas secreting somatostatin. *Horm Metab Res* 7: 400, 1975.
30. *Polak, J. M. et al.* Growth hormone release-inhibiting gastrointestinal and pancreatic D-cells. *Lancet* 1: 1220, 1975.
31. *Pelletier, G. et al.* Electron microscopic immunohistochemical localization of growth hormone release inhibiting factor hormone (somatostatin) in the rat median eminence. *Am J Anat* 140: 445, 1974.
32. *Dubó, D. et al.* Immunohistochemical detection of growth hormone release inhibiting hormone (somatostatin) in the guinea pig brain. *Cell Tissue Res* 161: 385, 1975.
33. *Setalo, G. et al.* GH-RIH containing neural elements in the rat. *hypothalamus. Brain Res* 90: 352, 1975.
34. *Kling, J. C. et al.* Growth hormone-release inhibiting hormone (GH-RIH) pathway of the rat hypothalamus revealed by the unlabeled antibody peroxidase-antiperoxidase method. *Cell Tissue Res* 160: 423, 1975.
35. *Dubois, M. P. et al.* Mise en évidence par immunofluorescence et repartition de la somatostatine (SRIF) dans l'éminence médiane de vertèbres (mammifères, oiseaux, amphibiens, poissons). *C.R.H. Acad Sci (1974) Ser. D279*, 1895.
36. *Eide, R. P. et al.* Immunocytochemical localization of somatostatin in cell bodies of the rat hypothalamus. *Am J Anat* In press, 1975.
37. *Barry, J. et al.* Immunofluorescence study of the preoptico-fundibular LRF neurosecretory pathway in the normal castrated or testosterone treated male guinea pig. *Endocrinology* 95: 1416, 1972.
38. *Hökfelt, T. et al.* Immunofluorescence mapping of central monoamine and releasing hormone (LRH) systems. In: *Anatomical Neuroendocrinology*. Eds. W. Stumpf and L. Grant. S. Karger AG, Basel. In press, 1975. c.
39. *Hökfelt, T. et al.* Mapping and relationship of hypothalamic neurotransmitters and hypothalamic hormones. *Proc 6th Int. Congr Pharmacol* in press, 1975 f.
40. *Hökfelt, T. et al.* Distribution of thyrotropin releasing hormone (TRH) in the central nervous system as revealed with immunohistochemistry. *Eur J Pharmacol* In press, 1975 d.
41. *Johansson, O. et al.* Por publicar.
42. *Hökfelt, T. et al.* Immunohistochemical evidence for the presence of somatostatin a powerful inhibitory peptide in some primary sensory neurons. *Neurosci. Letters*. In press, 1975 b.
43. *Hökfelt, T. et al.* Are there somatostatin-containing nerves in the rat gut? Immunohistochemical evidence for a new type of peripheral nerves. *Experientia* 31: 852, 1975 e.
44. *Renaud, L. P. et al.* Depressant action of TRH, LH-RH and somatostatin on activity of central neurones. *Nature* 255: 233, 1975.
45. *Barros, D. et al.* Direct inhibition of gastric acid by growth hormone release-inhibiting hormone in dogs. *Lancet* 1: 886, 1975.
46. *Bloom, S. R. et al.* Inhibition of gastric and gastric-acid secretion by growth-hormone release-inhibiting hormone. *Lancet* 2: 1106, 1974.
47. *Sarantakis, D. et al.* Structure activity studies on somatostatin. Presented at the Fifth International Conference on Endocrinology, London, 1975. *Clin Endocrinol* to be published.
48. *Efendić, S. et al.* Relative effect of somatostatin and two somatostatin analogues on the release of insulin glucagon and growth hormone. *FEBS letters*. 58: 392, 1975
49. *Efendić, S. et al.* 1974. por publicar.

Recibido: enero 4, 1977.

Aprobado: enero 15, 1977.