



Universidad Autónoma de Tlaxcala

Centro Tlaxcala de Biología de la Conducta

Posgrado en Ciencias Biológicas

El Páncreas en la Rata Macho y el Consumo de Agua Azucarada

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO ACADÉMICO DE

MAESTRA EN CIENCIAS BIOLÓGICAS

P r e s e n t a

Ana Celeste Cabrera Sánchez

Codirectoras

Dra. Margarita Cervantes Rodríguez

Dra. Nichte Xelhuantzi Arreguin

Tlaxcala, Tlax.

Febrero, 2023



Universidad Autónoma de Tlaxcala

Centro Tlaxcala de Biología de la Conducta

Posgrado en Ciencias Biológicas

El Páncreas en la Rata Macho y el Consumo de Agua Azucarada

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO ACADÉMICO DE

MAESTRA EN CIENCIAS BIOLÓGICAS

P r e s e n t a

Ana Celeste Cabrera Sánchez

Comité tutorial

Dra. Margarita Cervantes Rodríguez

Dra. Nichte Xelhuantzi Arreguin

Dr. Jorge Rodríguez Antolín

Dra. Lidya Sumiko Morimoto Martínez

Tlaxcala, Tlax.

Febrero, 2023

La presente tesis fue realizada en el laboratorio de Nutrición y Metabolismo del Centro de Tlaxcala de Biología de la Conducta, Universidad Autónoma de Tlaxcala.

Para el desarrollo de este proyecto se contó con el financiamiento de la Beca **CONACyT (779668-ACCS)** para estudios de la Maestría en Ciencias Biológicas registrada en el Padrón Nacional de Posgrados de Calidad (**PNPC**).

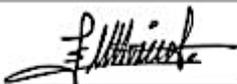


COMITÉ ACADÉMICO
POSGRADO EN CIENCIAS BIOLÓGICAS
P R E S E N T E

Por medio de la presente solicitamos se designe a los miembros del Jurado que llevará a cabo el **Examen de Grado de Maestra en Ciencias Biológicas** del(a) alumno(a) **Ana Celeste Cabrera Sánchez**, con número de matrícula **20208649** quien desarrolla el proyecto de tesis: **"El páncreas en Ratas Macho y el Consumo de Agua Azucarada"**. Consideramos que los avances logrados en su proyecto de investigación y su formación académica son suficientes para presentar dicho examen. También sugerimos al reverso los nombres de los académicos que cumplen con los requisitos para ser considerados como miembros del Comité de Examen de Grado.

Agradecemos la atención que dé a la presente.

ATENTATEMTE
"POR LA CULTURA A JUSTICIA SOCIAL"
TLAXCALA, TLAX., A 27 DE FEBRERO DE 2023
COMITÉ TUTORAL

	
Dra. Nicté Xelhuantzi Arreguín	Dra. Margarita Cervantes Rodríguez
	
Dra. Lidya Sumiko Morimoto	Dr. Jorge Rodríguez Antolín

Esta carta deberá ir firmada por el Director ó Codirectores y Miembros del Comité Tutorial.

JURADO PROPUESTO:
DRA. MARÍA DE LOURDES ARTEAGA CASTAÑEDA
DRA. MARGARITA CERVANTES RODRÍGUEZ
DRA. NICTPE XELHUANTZI ARREGUÍN
DR. IVÁN RUBÉN BRAVO CASTILLO
DR. IRVING XICOHTENCAT RUGERIO

NOMBRE DEL TRABAJO

El Páncreas en la Rata Macho y el Consumo de Agua Azucarada

AUTOR

Ana Celeste Cabrera Sánchez

RECuento DE PALABRAS

12360 Words

RECuento DE CARACTERES

69056 Characters

RECuento DE PÁGINAS

58 Pages

TAMAÑO DEL ARCHIVO

11.3MB

FECHA DE ENTREGA

Feb 28, 2023 9:14 PM CST

FECHA DEL INFORME

Feb 28, 2023 9:16 PM CST**● 11% de similitud general**

El total combinado de todas las coincidencias, incluidas las fuentes superpuestas, para cada base de datos.

- 11% Base de datos de Internet
- Base de datos de Crossref
- 1% Base de datos de publicaciones
- Base de datos de contenido publicado de Crossref

● Excluir del Reporte de Similitud

- Base de datos de trabajos entregados
- Material citado
- Coincidencia baja (menos de 8 palabras)
- Material bibliográfico
- Material citado

COMITÉ ACADÉMICO
MAESTRÍA EN CIENCIAS BIOLÓGICAS
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE TLAXCALA

Sirva este medio para describir el proceso de revisión de la tesis realizada por la estudiante **Ana Celeste Cabrera Sánchez** titulada "El Páncreas en la Rata Macho y el Consumo de Agua Azucarada" para obtener el grado de **Maestra en Ciencias Biológicas**. El documento de tesis fue revisado por las codirectoras de tesis antes de presentarse en el examen de grado, los miembros de su comité tutorial también realizaron sus respectivas observaciones. De manera que el documento, llevó un proceso de revisión por varios profesores expertos en el tema. En el mes de diciembre de 2021, el documento final de la tesis fue procesado con el programa Turnitin marcando un texto con 22% de similitud. Los textos detectados con similitud fueron corregidos por la estudiante. Se volvió a procesar el documento y marcó 11 % sin embargo, examinando los detalles de la búsqueda se observó que las similitudes están marcadas en algunos pies de figuras, pero dicho texto contiene las respectivas citas que indican de donde fue tomada la información. Otras similitudes se observaron en la sección del índice y la metodología, correspondiendo a lenguaje común por lo que esta similitud no podría ser considerada como plagio

Examinando los detalles de la búsqueda se observó que las similitudes están marcadas en los textos donde se citan marcas, instituciones, tiempos, siglas, abreviaturas, particularmente en la metodología y en el análisis estadístico. Adicionalmente, se encontró coincidencia en algunas tablas y pies de figuras, pero dicho texto corresponde a términos clínicos de uso común y cuando corresponde, contiene las respectivas citas que indican de donde fue tomada la información. Otras similitudes se observaron en la sección del índice, correspondiendo al lenguaje común por lo que esta similitud no podría ser considerado como plagio.

Por lo anterior, confirmo que **el mencionado estudiante no incurrió en ninguna práctica de plagio** en la presente tesis.





Universidad
Autónoma de
Tlaxcala

POSGRADO EN CIENCIAS BIOLÓGICAS
Coordinación de la División de Ciencias Biológicas
Secretaría de Investigación Científica y Posgrado



CORDIALMENTE

Tlaxcala, Tlax., 27 febrero 2023

Dra. Nichte Xelhuantzi Arreguin

Dra. Margarita Cervantes Rodríguez

Co-Directoras



Sistema Institucional de Gestión de la Calidad Certificado bajo la Norma:
ISO 9001:2015-NMX-CC-9001-IMNC-2015



Al Posgrado del Centro Tlaxcala de Biología de la Conducta de la Universidad Autónoma de Tlaxcala,

Se agradece al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología por la beca otorgada para la realización de estudios de posgrado (**BECA CONACYT 779668, ACCS**).

También, quiero expresar mi más sincero agradecimiento a mis codirectoras, la Dra. Margarita Cervantes y la Dra. Nicté Xelhuantzi

Agradecimiento al Dr. Jorge Rodríguez Antolín por el apoyo otorgado en su laboratorio, con sus animales y su diseño experimental.

Se contó con el apoyo de la Dra. Lidya Sumiko Morimoto Martínez, y del Dr. Iván Rubén Bravo Castillo, agradezco mucho por sus relevantes comentarios, aportaciones, críticas, aportes y sugerencias que enriquecieron este trabajo, así mismo por su disposición para aclarar dudas.

AGRADECIMIENTO A TITULO PERSONAL.

Por esta tesis, pero sobre todo por compartir y ser parte de mi vida

A mi **mamá** por todo el amor que me ha dado, por el apoyo ilimitado e incondicional que me ha brindado en todas las decisiones de mi vida, por ser mi gran ejemplo y fortaleza... recuerda que eres la “ **co-autora**” en mis metas profesionales, y que, a pesar de que no hay palabras en este mundo para agradecerte todo lo que hiciste y sigues haciendo por mí, creo que por el momento te lo puedo resumir en un “ Te amo y te admiro”.

A mi papá por darme tu cariño por tu fe en mí, por estar ahí siempre que lo necesitaba por tu apoyo en mis momentos difíciles, tu amor incondicional.

A mis hermanos, leydi y Yair por todos sus consejos y todo el amor que me han brindado desde pequeña, porque hemos vivido juntos las mayores aventuras y alegrías, los amare siempre.

A mis dos sobrinos, Helen y Caleb por todos sus “Te quiero, Tú puedes” sus sonrisas han llenado mi corazón y mi espíritu para seguir adelante en todo.

Agradezco a mi Colega y amigo el Mtro. Erik Lemus, por hacer que este proceso haya sido más fácil de culminar, tu apoyo emocional ha sido muy valioso para mí, valoro mucho el tiempo que te tomaste en escucharme, por más años de amistad, dedicatorias y eres un valioso amigo.

A mis amigos lorena Alvarado y Edgar Gómez, Aner Netzahuatl, Gracias por apoyarme siempre y brindado su confianza en mí, los grandes amigos son difíciles de encontrar. Dificiles de dejar e imposibles de olvidar.

A todos aquellos que me han apoyado, particularmente a el Dr. Jorge Antolín, Dra. Margarita Cervantes, Dra. Nicté Xelhuantzi, Dr. Iván Bravo, por brindarme su confianza y apoyo cuando lo llegue a necesitar.

RESUMEN

México es el país con el mayor consumo de refrescos. El consumo de azúcares refinados en refrescos y jugos industrializados supone el 15% de las calorías totales (50 % más de lo recomendado), el contenido medio de azúcares refinados es del 10 y 13% respectivamente y el volumen por envase supera los 200 mL en la mayoría de las marcas comerciales. Las consecuencias de una alta cantidad de consumo de estas bebidas se reflejan en la demanda de los servicios de salud que atienden a los pacientes con algún problema metabólico y enfermedades cardiovasculares. El consumo de refrescos, considerados bebidas azucaradas, en los últimos años ha incrementado considerablemente en todas las etapas de vida modificando su estado nutricional e incrementando la posibilidad de padecer enfermedades metabólicas como sobrepeso, obesidad, hipertensión arterial y diabetes mellitus.

El estado nutricional del individuo es clave para funciones vitales como el crecimiento y plasticidad celular. En el caso del periodo de gestación, lactancia y el primer año de vida la cantidad de nutrientes que aporta la madre a su cría podría conservar el desarrollo de órganos vitales como el cerebro, a expensas de un menor aporte hacia el hígado, páncreas y músculo. La calidad de la dieta con la que alimenta una hembra gestante es decisiva para el éxito del periodo del puerperio y la buena crianza de su progenie; pero cuando existe alguna deficiencia específica o completa en la dieta, la malnutrición generada en sus crías puede dejar huellas trascendentales. La dieta alta en carbohidratos afecta a diferentes órganos y glándulas, por ejemplo, en la rata macho (Sprague Dawley) se ha reportado que el consumo de agua con fructosa al 20% después del destete durante 8 semanas induce un aumento en la presión arterial sistólica, hiperinsulinemia y un aumento en la vasoconstricción renal. En nuestro grupo de investigación se han mostrado que el consumo de una dieta gestacional baja en proteínas condiciona a la descendencia a padecer trastornos metabólicos en la vida adulta; y que dichos trastornos metabólicos se potencian si en la vida posnatal los individuos consumen agua azucarada. Por ello, el presente estudio tuvo como objetivo caracterizar la organización morfológica del páncreas en cortes teñidos con hematoxilina. Para ello se utilizaron machos alojados en dos grupos: grupo control machos que provienen de una gestación en la cual se les proporciono a la madre agua simple y grupo experimental el cual consumió agua azucarada al 5% (Madre Azúcar); ambos grupos consumieron alimento estándar y agua *ad libitum*. Posterior al

destete, se formaron dos subgrupos con las crías macho, uno que consumió agua simple (Madre Simple- Cría Simple) y otra agua azucarada al 5% (Madre Azúcar- Cría Azúcar). No encontramos diferencias en los parámetros de las crías al momento del nacimiento (peso, longitud, diámetro cefálico, diámetro abdominal y distancia ano-genital). Nuestros resultados mostraron que los páncreas de crías cuyas madres consumieron agua azucarada durante la gestación y la lactancia (SC, SS), pesaron menos en comparación de los páncreas de las crías de madres con consumo de agua simple (CC, CS), independientemente del tratamiento posnatal, y a pesar de la disminución del peso, no se evidenció una disminución en la cantidad de islotes ni se demostró que la cantidad total de esos islotes fuera menor. También se pudo observar cualitativamente un desarreglo celular en el páncreas. Es decir, para el caso del páncreas se sugiere que es un órgano con mayor resistencia a los efectos de la dieta materna con 5 % de agua con azúcar. Por lo que se recomienda tener indicadores más específicos de los cambios intracelulares que pueden sumarse al efecto de una dieta inadecuada en un momento crítico del desarrollo, como lo es el crecimiento prenatal y así poder elucidar los efectos iniciales y prenatales de una mala alimentación.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	1
1.1. NUTRICIÓN Y MALNUTRICIÓN.....	1
1.2. PROGRAMACIÓN EPIGENÉTICA DURANTE EL DESARROLLO EMBRIONARIO.....	1
1.3. BEBIDAS AZUCARADAS Y SU IMPACTO EN LA VIDA ADULTA.....	5
1.4. CONSUMO DE AGUA AZUCARADA.....	6
1.5. PÁNCREAS.....	7
1.6. PÁNCREAS ENDOCRINO.....	7
1.7. FUNCIÓN Y ANATOMÍA DEL PÁNCREAS.....	8
1.8. ESTRUCTURA Y MORFOLOGÍA DEL PÁNCREAS.....	9
1.9. DESARROLLO EMBRIONARIO.....	10
1.10. HISTOARQUITECTURA DEL ISLOTE.....	11
1.11. TIPOS CELULARES ENDOCRINOS.....	12
1.12. METABOLISMO DE LA GLUCOSA Y SECRECIÓN DE INSULINA.....	13
1.13. ESTRUCTURA TISULAR DEL PÁNCREAS DE HUMANOS Y EL DE RATÓN.....	16
2. ANTECEDENTES.....	19
2.1. MODELO EN HUMANO Y ANIMALES.....	19
2.2. EFECTOS DE LA MALNUTRICIÓN EN EL PÁNCREAS.....	19
2.3. LA RATA COMO MODELO ANIMAL.....	20
3. JUSTIFICACIÓN.....	24
4. OBJETIVO GENERAL.....	25
5. METODOLOGÍA.....	25
5.1. OBTENCIÓN DE LOS GRUPOS EXPERIMENTALES.....	25
5.2. MORFOLOGÍA DEL PÁNCREAS.....	27
5.3. RECONSTRUCCIÓN.....	28
6. RESULTADOS.....	29
6.1. CARACTERÍSTICAS MORFOMÉTRICAS DE LOS ANIMALES DE EXPERIMENTACIÓN.....	29

7. DISCUSIÓN.....	35
7.1. GANANCIA DE PESO, CONSUMO DE AGUA Y ALIMENTO.....	35
7.2. TAMAÑO Y PESO DEL PÁNCREAS.....	35
7.3. MORFOMETRÍA DEL PÁNCREAS	36
8. CONCLUSIONES.....	37
9. PERSPECTIVAS.....	38
10. REFERENCIAS.....	39
11. GLOSARIO DE TERMINOS.....	47

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Nutrición y Malnutrición

El estado nutricional es el resultado del equilibrio entre el consumo de alimentos y bebidas que se consumen en determinado tiempo y el gasto energético que un organismo requiere para realizar sus funciones vitales como el crecimiento, desarrollo y mantenimiento celular y las actividades cotidianas, en un mismo tiempo (Mataix 2009)(Mielgo-Ayuso et al., 2015). El equilibrio entre consumo y gasto energético y nutrimental es crucial para el bienestar físico, emocional y mental, sin embargo, existen desequilibrios nutricionales que predisponen el desarrollo de patologías de origen metabólico(De Smet & Vossen, 2016), a este conjunto de modificaciones nutricionales se le denomina malnutrición. El término malnutrición hace referencia a alteraciones nutricionales, tanto por deficiencia (hiponutrición, la más referenciada es la desnutrición energético-proteica y las avitaminosis) como por exceso (hipernutrición, la más referenciada el sobrepeso y obesidad) lo que promueve un desequilibrio entre las necesidades corporales y la ingesta de nutrientes (Rodríguez-Escobar, 2018). Sin embargo, durante la gestación el estado nutricional es de suma importancia debido a que cualquier alteración en la cantidad de nutrientes que aporta la madre a su cría podría perjudicarlo metabólicamente o el desarrollo de órganos vitales como el cerebro, a expensas de un menor aporte hacia el hígado, páncreas y músculo (Rinaldi, 2018).(Hay et al., 2016)

1.2. Programación Epigenética Durante el Desarrollo Embrionario

Se han descrito factores que pueden repercutir de manera directa en el desarrollo fetal durante la gestación y programar expresiones génicas de manera diferente, estos factores se han denominado epigenéticos. La vida intrauterina es uno de los períodos más importantes de la vida. A medida que continúa el desarrollo del feto, también comienzan a madurar los mecanismos que afectan la salud del adulto. Con la hipótesis denominada "programación fetal", se piensa que la presencia de trastornos endocrinológicos, toxinas, agentes infecciosos, el estado nutricional de la madre y los nutrientes relacionados con la funcionalidad de la placenta tienen un efecto en la vida futura (Öztür, 2021). Por lo tanto, el feto debe adaptarse al entorno para sobrevivir.

Estas adaptaciones pueden implicar la redistribución del gasto metabólico, hormona o cardíaco en un esfuerzo por proteger el cerebro, que es uno de los órganos importantes, así como generar retraso en el crecimiento lineal con el fin de disponer de nutrientes para eventos más importantes.

Se considera que estos cambios epigenéticos llevados en el desarrollo temprano permanecen a edades posteriores e incluso son heredables. Por lo que se considera que el efecto es duradero en la estructura y funcionalidad del cuerpo, como se han descrito en diversos órganos, como el pulmón, el corazón y el riñón (Zelko, 2019). Las experiencias durante la etapa intrauterina (ya sea embrionaria y fetal) modifican permanentemente la estructura y la función del cerebro a través de modificaciones epigenéticas (alteraciones de la estructura del ADN y la función de la cromatina) (Miguel, 2019). Estos factores son determinados por el ambiente celular, desde la fecundación del cigoto y puede tener una importante participación en la regulación heredable de la expresión de los genes, es decir, actúa en la organización del ADN sin que haya cambios en su secuencia. se ha establecido que los organismos multicelulares son capaces de heredar cierto fenotipo debido a cambios que se tiene en la expresión génica que se logran mediante marcas moleculares detectables que alteran la actividad transcripcional de los genes y que pueden pasar a las siguientes generaciones como los procesos de metilación y acetilación de las histonas. Las histonas son las proteínas responsables que regulan e la expresión génica en los tejidos durante el crecimiento (Johns et al., 2020). Tanto la metilación como la acetilación de genes que regulan el metabolismo energético pueden variar durante el embarazo y tienen alta influencia de la nutrición materna y repercuten en el desarrollo de enfermedades metabólicas en la prole. (Smith & Govoni, 2022) La programación que se presenta en el feto en respuesta al estado nutricional y factores ambientales u hormonales de la madre se asocia con la incidencia enfermedades no transmisibles en la vida adulta (Blondeau et al., 1999). La dieta materna durante la gestación y lactancia modifica la expresión de genes en la placenta, que son importantes para el crecimiento y desarrollo intrauterino. Además, el feto es capaz de cambiar su metabolismo, condicionado por la dieta materna, como la forma en que se oxida la glucosa y/o aminoácidos para la obtención de energía (Blondeau et al., 2002). Por otro lado, A pesar de que el crecimiento intrauterino tiene una carga genómica importante, un factor condicionante es el ambiente intrauterino, tanto hormonal como el flujo sanguíneo y aporte nutricional que acompaña al embrión o feto. En síntesis, un ambiente poco favorable en el útero materno es suficiente para provocar cambios en la expresión de genes que son capaces de provocar

complicaciones a largo plazo que son evidenciados en ambientes diferentes en la vida adulta. Existen órganos y sistemas que han sido estudiados y sus consecuencias son diferenciales (Mochizuki et al., 2017). En modelos animales han reportado que modificaciones en la dieta durante la gestación pueden promover cambios fisiológicos o bioquímicos en las crías durante la vida adulta de acuerdo a la teoría de Barker (Ryznar, 2021).(Avagliano et al., 2019).

Durante la gestación, los órganos principales que reciben una mayor parte de nutrientes dentro del feto de acuerdo a su importancia metabólica son, el cerebro, hígado, músculo esquelético y páncreas (Avagliano et al., 2019; Barker, 2007). Por ejemplo, en el páncreas cambios en el ambiente intrauterino podría afectar la composición y funcionalidad de este tejido en la vida adulta (Figura 1).

La exposición al enriquecimiento ambiental y las influencias positivas pueden revertir estos efectos. Los mecanismos putativos implican alteraciones en los factores neurotróficos y los sistemas de neurotransmisores (Miguel, 2019).

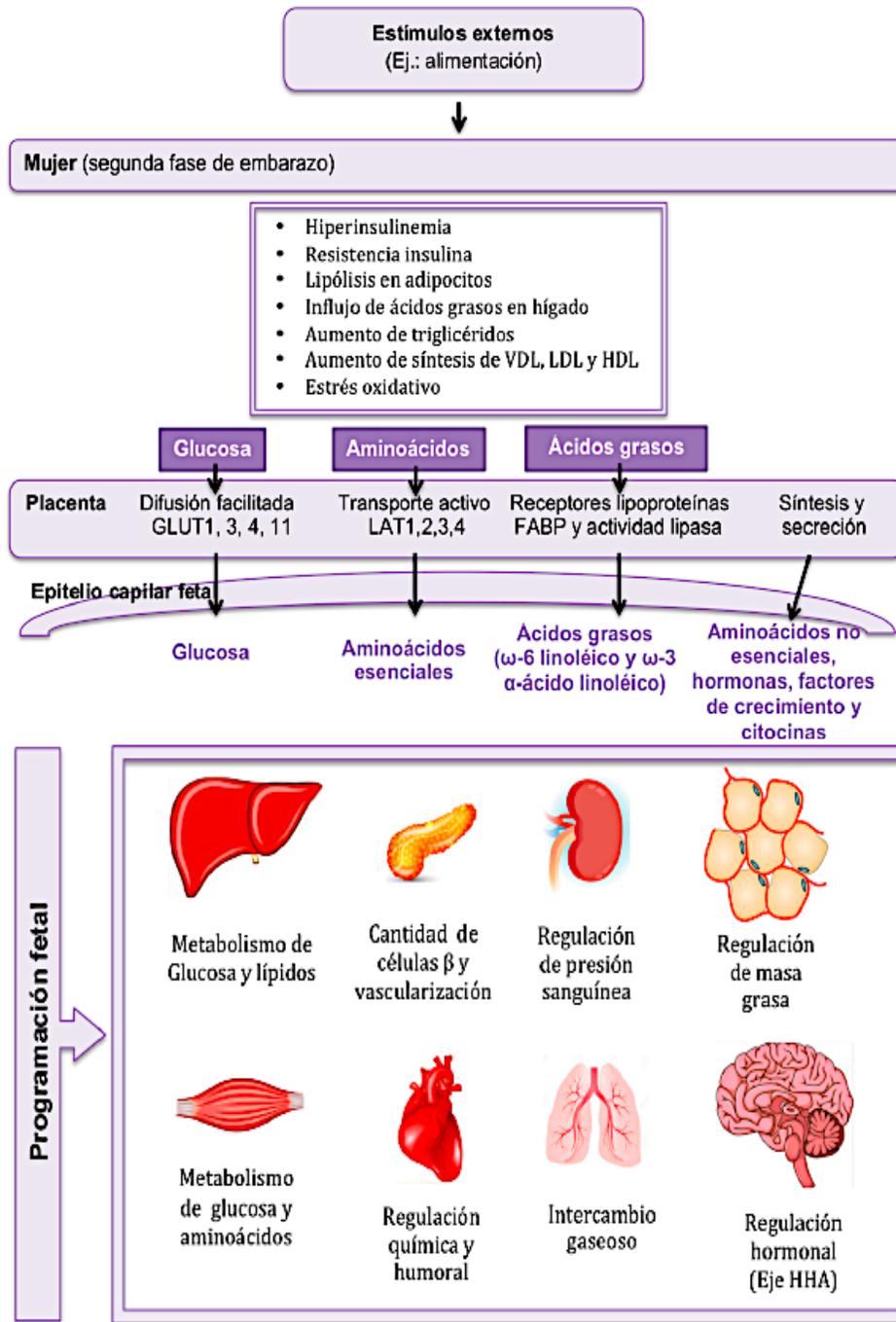


Figura 1. Modelo de programación fetal intrauterina y sus consecuencias metabólicas de la mujer embarazada donde se encuentra influenciada por los estímulos ambientales (Ramírez-Vélez, 2012; Wu, 2018).

Factores de riesgo como la dieta materna deficiente o las escasas reservas nutricionales en la madre, el inadecuado flujo sanguíneo uterino y la influencia hormonal materna en modelos animales son modelos frecuentemente utilizados en animales para el estudio de la programación fetal.

Está bien establecido que la dieta materna deficiente durante periodos tempranos de la gestación provoca malnutrición, como bajo peso de la camada y efectos en la proporción corporal (Aerts, 2003). El inicio de las enfermedades no transmisibles tiene en común el sobrepeso, la resistencia a la insulina e hiperinsulinismo compensatorio y a largo plazo desarrollan a diabetes mellitus tipo 2, pero pueden ser detectados antes de que la enfermedad sea diagnosticada. El desarrollo de modelos animales que tratan de explicar cómo se establece la programación metabólica del individuo en etapas tempranas del desarrollo, abordan como variables el funcionamiento se han desarrollado modelos en diferentes mamíferos (Langley-Evans, 2015), se ha descrito que condiciones de diabetes mellitus tipo 2 en la madre gestante sugieren un entorno intrauterino diabético durante el embarazo ocasionando un aumento de la dislipidemia, la inflamación vascular subclínica y los procesos de disfunción endotelial en la descendencia, todos los cuales están relacionados con el desarrollo de enfermedades cardiovasculares más adelante en la vida. Los principales mecanismos subyacentes implican hiperglucemia persistente, hiperinsulinemia y resistencia a la leptina (Vrachinis, 2012).

Así mismo, el desarrollo postnatal temprano (considerada el periodo de lactancia) del individuo y de sus órganos es un periodo crítico debido a que pueden presentar cambios estructurales y funcionales cuando está expuesto a cambios ambientales, como los nutricionales, incluyendo el páncreas (Moullé, 2019)

1.3. Bebidas Azucaradas y su Impacto en la Vida Adulta

La ENSANUT reportó en el 2018, un aumento en la prevalencia de sobrepeso y obesidad relacionada con diabetes tipo 2, hipertensión y dislipidemias, comparado con los datos del 2006 y 2012 (Ensanut 2018). Y desde sus inicios se ha ido relacionando con los malos hábitos de alimentación, entre ellos, el consumo excesivo de bebidas azucaradas (Rodríguez- Burelo, 2014). En México existen características importantes relacionadas con la ingesta de bebidas calóricas altas en azúcares simples. Entre ellos el refresco y bebidas calóricas, los cuales se ha incrementado su consumo, reportando que el consumo promedio es de cuatro a cinco refrescos al día en adulto. El alto consumo de bebidas azucaradas refrescos, jugos elaborados, bebidas a base de café y otros productos industrializados aporta un exceso de energía, además contribuyen con el mayor aporte

energético son considerados alimentos no básicos con alta densidad energética (ANBADE), los cuales son llamados también, comida chatarra. En el caso de México es una actividad relacionada fuertemente con la aparición de obesidad y diabetes, ya que se ha reportado que, en el país, el 26 % del total de la energía de la dieta tiene como origen las bebidas azucaradas y otros ANBADE. El consumo de estos productos, sumado al bajo consumo de alimentos que disminuyen el riesgo de obesidad (verduras, frutas, leguminosas), contribuye a la elevada prevalencia de obesidad en México. (Barrientos-Gutiérrez, 2018).

El consumo de azúcares refinados de batidos y jugos supone el 15% de las calorías totales (3 veces más de lo recomendado), el contenido medio de azúcares refinados es del 10 y 13% respectivamente y el volumen por envase supera los 200 mL en la mayoría de las marcas comerciales. Las consecuencias de ese nivel de ingesta se reflejan en los servicios de salud que atienden cada vez más pacientes con algún trastorno metabólico y enfermedades cardiovasculares (Aburto, 2016).

1.4. Consumo de Agua Azucarada

La ingesta de carbohidratos proporciona principalmente glucosa, cuando son simples (monosacáridos y disacáridos) la velocidad de absorción aumenta considerablemente, así como el flujo de este al torrente circulatorio y por ende a los órganos diana. La glucosa se considera la fuente principal de energía en el organismo, esencial para el cerebro y el páncreas. Cuando la madre gestante consume una mayor cantidad de azúcar durante el embarazo, los cambios metabólicos en las crías pueden persistir durante la vida postnatal y condicionar el desarrollo de síndrome metabólico (Sakamuri, 2016). El consumo elevado de glucosa durante la gestación se ha asociado con resistencia a la insulina en la vida adulta de la progenie, se hipotetiza que puede ser por un defecto de señalización de la insulina hepática, además en modelos animales se ha propuesto que el consumo elevado de azúcares simples durante la gestación y la lactancia induce un incremento en el peso corporal, glucosa en sangre y niveles de insulina en plasma en madres y crías de una manera dependiente de la ingesta (Abdulla, 2011). También se han estudiado en modelos animales con dieta altas en carbohidratos en periodos posterior al crecimiento considerado crítico, es decir, posterior al destete. En diversas cepas de ratas y ratones, con efectos metabólicos considerables de acuerdo al tiempo y concentración del suministro de carbohidratos en la dieta. Se ha descrito que

se afecta a diferentes órganos y glándulas, por ejemplo, en la rata macho (Wistar) se ha reportado que el consumo de agua con fructosa al 20% después del destete durante 21 semanas induce un aumento en la presión arterial sistólica, hiperinsulinemia y un aumento en la vasoconstricción renal (Dupas, 2017).

1.5. Páncreas

El páncreas es una estructura secretora mixta (endocrina y exocrina). En el páncreas se pueden reconocer dos regiones el estroma que es tejido de sostén que los divide en lóbulos y lobulillos irregulares, ricos en vasos sanguíneos, conductos excretores y algunas células adiposas y el parénquima o región funcional que comprende la región o cuerpo secretor exocrino, conductos, y las células endocrinas (Huaynates, 2016).

1.6. Páncreas Endocrino

El páncreas es un órgano esencial derivado del endodermo que regula el metabolismo de los nutrientes a través de sus funciones endocrinas y exocrinas (Larsen 2017). La región endocrina está conformada por conglomerados de células endocrinas o islotes de Langerhans. En la estructura de un islote se puede apreciar una rica red vascular (Dolensek, 2015). En el humano se ha descrito que el páncreas presenta de 1 a 2 millones de conglomerados celulares o islotes de Langerhans. Cada islote tiene aproximadamente 0,3 milímetros de diámetro y está rodeado de pequeños capilares (Herny, 2018). En el adulto dependiendo de la especie se ha propuesto que los islotes representan alrededor de 5 a 20% de la masa celular. El tamaño de los islotes varía de dependiendo la región del páncreas; en el tejido secretor oscilan entre 100 y 1000 células endocrinas de distintos tipos de hormonas dispersas por todo el tejido. Los islotes presentan una distribución al azar sin relación alguna con el sistema de conductos y su distribución es uniforme (Latarjet, 2004).

En ratas se ha descrito que los islotes contienen en el centro un 75% a 80% de células β y en la periferia células α y δ , donde el 15% a 20% son células α (Walker, 2021). Sin embargo, el islote humano es un conglomerado celular muy vascularizado e innervado de células como: las células α , productoras de glucagón; las células β , que liberan insulina; células δ , productoras de somatostatina; polipéptido pancreático (PP); células γ , que secretan PP; y las células ϵ , que secretan

grelina. El islote también contiene capilares, proyecciones neuronales, células inmunitarias residentes y fibroblastos (Walker, 2021).

1.7. Función y Anatomía del Páncreas

Los lóbulos del páncreas endocrinos y exocrinos son separados entre sí por septos de tejido conjuntivo entrelazados con vasos sanguíneos, linfáticos y nervios. Distintos tipos de células residen en el páncreas maduro y realizan funciones exocrinas o endocrinas. El compartimento exocrino, que representa más del 90% del tejido pancreático en ratones adultos, se identifica como células acinares y ductales. Las células acinares sintetizan enzimas digestivas que ayudan en el metabolismo de los nutrientes, y las células ductales recubren los canales que transportan estas secreciones al tracto gastrointestinal. El compartimento endocrino, que forma el resto del órgano, es una estructura compuesta denominada islote de Langerhans. Múltiples tipos de células pueblan el islote, incluidas las células β productoras de insulina, las células α productoras de glucagón, las células δ productoras de somatostatina y las células PP productoras de polipéptido pancreático (Puri, 2010). La región exocrina interviene en la asimilación de nutrientes y la endocrina juega un papel fundamental en la regulación de los niveles de la glucosa. El páncreas está localizado en el abdomen, junto al estómago, y se encuentra rodeado por otros órganos como el hígado, el intestino delgado, el bazo y los riñones (Latarjet, 2004)

Funcionalmente el páncreas se puede dividir en: la región exocrina representa más del 85% de la totalidad de la glándula pancreática, consta de acinos que secretan enzimas digestivas, que se vierten a nivel del duodeno a través de una red de ductos. En la red de ductos pancreáticos se vierten las secreciones exocrinas. El conducto pancreático principal conecta con el conducto biliar, procedente del hígado, a través de la ampolla de Vater, tanto el jugo pancreático como la bilis se vierten al duodeno para contribuir a la digestión de alimentos (Dessave, 2016). El compartimento exocrino representa el 95% del tejido pancreático y está formado por dos tipos de células: acinares y ductales. Los acinos liberan enzimas digestivas, como la amilasa, que se vierte hacia el duodeno a través de una red ramificada de células ductales (Benítez, 2012).

Las principales enzimas pancreáticas exocrinas digestivas humanas adultas incluyen amilasa, triglicérido lipasa pancreática (PTL), colipasa, tripsinógeno, quimotripsinógeno, carboxipeptidasa

A1 y A2 y elastasa. Las enzimas se encuentran en el período intrauterino seguido del desarrollo posnatal y el proceso de maduración hasta los niveles adultos de las enzimas (Mehta, 2022).

1.8. Estructura y Morfología del Páncreas

La región endocrina del páncreas está conformada por los islotes de Langerhans cerca del 1% del peso de la glándula. Existen diferentes tipos de células endocrinas: Células β productoras de insulina, que representan el 70%; células α productoras de glucagón, que representan el 20%; las células productoras de somatostatina o δ , que representan entre 5 a 10%, y las células épsilon o ϵ , que representa el 1% secretoras de grelina y las productoras del polipéptido pancreático o PP, que abarcan alrededor del 2% (Yu, 2020).

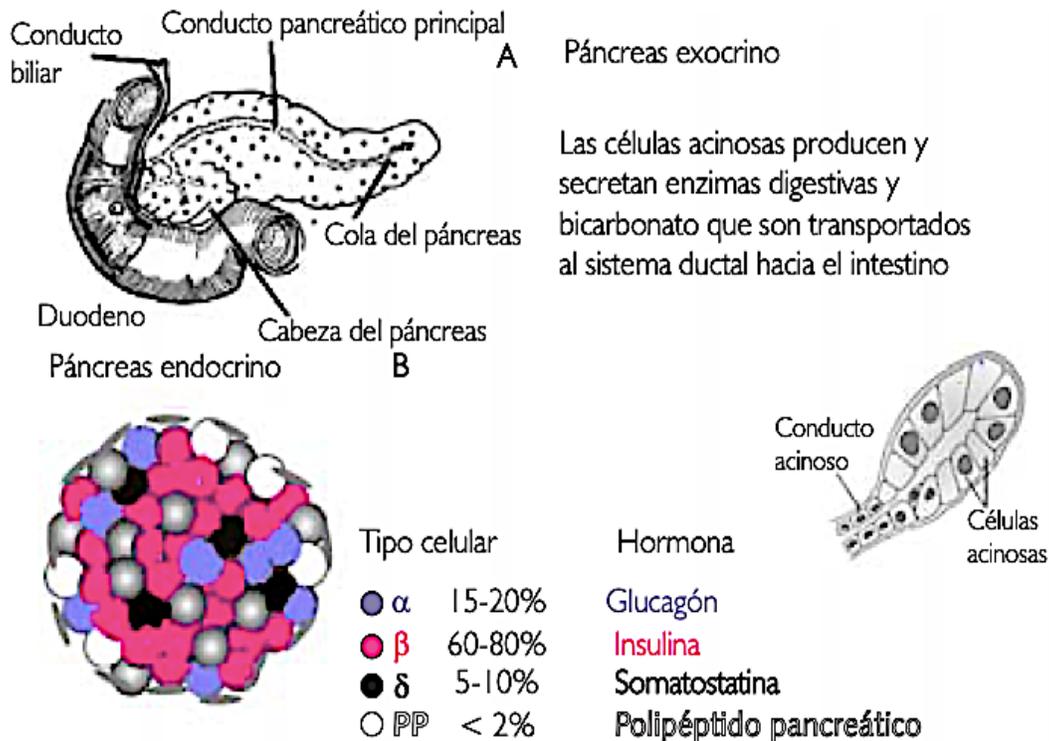


Figura 2. Representación esquemática de la anatomía e histología pancreática (Olvera- Granados, 2008).

En el humano los islotes pancreáticos en el humano son agrupaciones rodeadas por una fina capa de tejido conectivo rico en células mesoteliales, que limita la periferia del islote. Los islotes se ubican de forma dispersa dentro del tejido pancreático exocrino, con un tamaño que varía entre los 40 y 400 μm de diámetro (Olvera-Granados, 2008).

1.9. Desarrollo Embrionario

El proceso de desarrollo del páncreas se basa en una coordinación específica entre la genética y el entorno local. Gran parte de nuestra comprensión de los genes y la señalización molecular proviene de estudios en animales con la suposición de que el desarrollo humano es similar (Mehta, 2022).

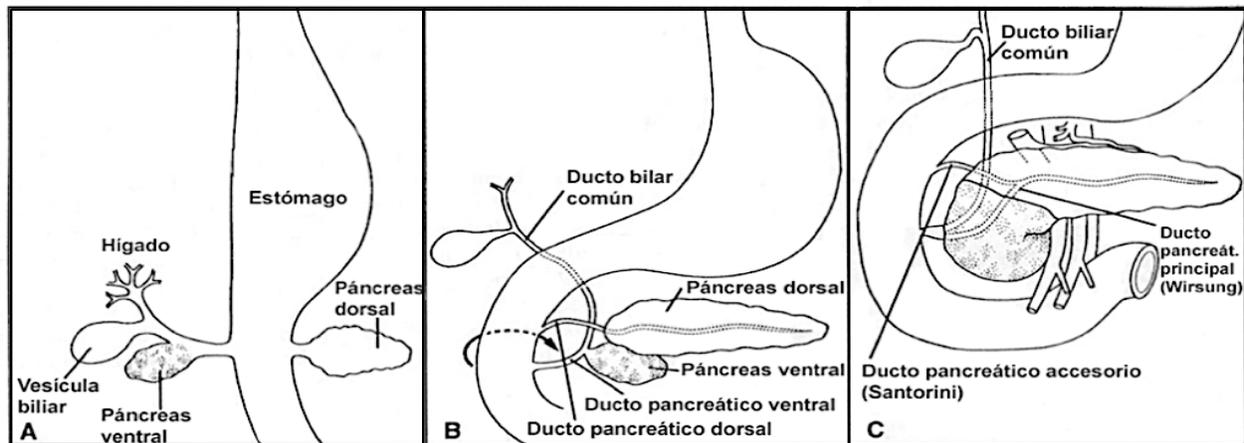


Figura 3. Desarrollo del páncreas a partir de los primordios dorsal y ventral (Carlson, 2019; Slack, 1995).

En el feto, la región endocrina representa hasta un 10 % de la masa glandular total, mientras que en el adulto disminuye hasta el 1%. La fusión de tres brotes endodérmicos originados, a partir de la pared dorsal y de la pared ventral del duodeno (Puri, 2010). Los brotes de la pared ventral del duodeno se unen en uno solo conforme el estómago rota junto con el duodeno, por ello, el brote ventral se acerca al brote dorsal hasta fusionarse. Los ductos se conectan progresivamente originando conductos mayores que confluyen en un conducto que desemboca en la luz intestinal (Ramírez-Domínguez, 2016). En el ser humano, los términos cabeza, cuello, cuerpo y cola del páncreas, son usados para designar las regiones del órgano desde la porción proximal a la distal, si bien en los roedores esta diferenciación topográfica del páncreas no coincide (Dolensek, 2015). En los humanos, el primordio ventral forma la región posterior de la cabeza del órgano, también denominado proceso uncinado, mientras que el dorsal da origen al resto del páncreas. El ducto ventral se fusiona con la porción distal formando el conducto de Wirsung o principal. La porción proximal del ducto dorsal por su parte forma un conducto accesorio (conducto de Santorini), que desemboca en el duodeno de forma independiente. Aunque las células epiteliales del páncreas

embrionario parecen constituir una maciza aglomeración de células, a nivel ultraestructural se pudo observar que en realidad estas células conforman una hoja epitelial complejamente plegada, con una superficie apical y otra basal en continuidad con las del tubo digestivo (Benitez, 2012). Estas células epiteliales se mantienen a lo largo del desarrollo (Dassave, 2016), delimitando una porción apical, orientada hacia el lumen glandular, y una región basal que contacta con una membrana basal.

En la gastrulación del embrión de ratón, el desarrollo pancreático se ha caracterizado como una serie de decisiones de linaje que se bifurcan: En el día 9.5, el páncreas se origina en el endodermo del intestino anterior como dos yemas pancreáticas independientes, a lo largo del eje dorsal y ventral. La yema dorsal se detecta por primera vez en el día 9.0 mientras que la yema ventral, se desarrolla hacia el día 9.5. Esta distinción surge debido a señales de los tejidos vecinos derivados del mesodermo. La yema dorsal se desarrolla junto a la notocorda y la mesénquima esplácnica que luego constituye la aorta dorsal. Las redes de señalización involucradas en la formación de la yema dorsal incluyen activina, factor de crecimiento de fibroblastos, factor de crecimiento transformante- β , ácido retinoico, factor de crecimiento endotelial vascular, inhibidores de la proteína morfogenética ósea y ligandos de tipo hedgehog. Inicialmente, el brote ventral evoluciona como 2 regiones endodérmicas independientes que crecen adyacentes al hígado y al epitelio del conducto biliar y unifica en el momento del cierre del tubo intestinal. El brote ventral se conecta con la mesénquima cardíaca y el septum transversum y la señalización intercelular a través de la señalización de TGF β , Notch, FGF, Wnt y Hedgehog; que son fundamentales para el desarrollo pancreático. La organogénesis, diferenciación y maduración pancreática se clasifica en 3 etapas: las transiciones primarias de día 8.5 al 12 y medio; secundaria en el día 12 y medio al día dieciséis y medio y finalmente la terciaria del día dieciséis y media al postnatal) (Dessave, 2016).

1.10. Histoarquitectura del Islote

Los islotes presentan del 60-80% de células β al centro y el 15-20% está representado por las células α en la periferia, y menos del 10 % por células δ y finalmente menos del 1 % células PP. Las células α aparecen en muchas secciones de tejido para formar un manto continuo alrededor del núcleo de células β . Sin embargo, el análisis tridimensional de su distribución muestra que las

células α forman un manto no continuo. El tamaño de los islotes de ratón y rata puede variar considerablemente, desde diez o menos células hasta miles de células (Steiner, 2010). Para el ratón se ha reportado mayor plasticidad estructural en diferentes estados fisiológicos, como diabetes, embarazo y obesidad. También muestran una mayor proporción de células δ que están presentes en todo el islote. Los islotes de ratonas preñadas mantienen una disposición celular similar a la observada en ratonas no gestantes, excepto por una pequeña población de células α que aparecen ocasionalmente en los centros de los islotes y una proporción ligeramente mayor de células α , especialmente en los islotes pequeños. Los islotes de ratones obesos (ob/ob) están compuestos casi en su totalidad por células β con células α dispersas a lo largo de la periferia. Ratones diabéticos no obesos presentan menor número de islotes, los cuales tienen además muy pocas células β y muchas células α , células δ y células PP. Por su parte ratones obesos han mostrado que el número de células β incrementa al inicio de la obesidad. En ratas Zucker con una mutación en el receptor de leptina y resistentes a la insulina, el número de células β incrementa después de las seis semanas de edad, alcanzando un máximo a las diecinueve semanas; durante este tiempo, la densidad del volumen pancreático de las células β aumenta del 2 al 4%. En ratones se ha propuesto que el tamaño y la distribución de los islotes es similar en las tres regiones del páncreas. Sin embargo, se propone que las células PP predominan en la región de la cabeza, mientras que las células α lo hacen en la cola (Steiner, 2010). En el feto, la región endocrina puede representar hasta un 10% de la masa total, mientras que en el adulto esa proporción se reduce a un 1% aproximadamente (Dassave, 2016)

1.11. Tipos Celulares Endocrinos

Los islotes de Langerhans presentan grupos de 100 a 1000 células secretoras de hormonas dispersas por todo el tejido exocrino e interconectado a través de los vasos sanguíneos. La función principal de los islotes es mantener la homeostasis metabólica mediante la producción de hormonas que regulan los niveles de glucosa en sangre (Cleaver, 2012). En el humano y rata adulta se han descrito cinco tipos de células endocrinas: α , β , δ , ϵ y pp, donde el número y distribución de cada tipo celular varía de acuerdo a la especie y a la etapa del desarrollo. Las células son responsables de la secreción de glucagón, insulina, somatostatina, grelina y polipéptido pancreático (Svendsen, 2021).

Células α : secretan glucagón, un péptido de 29 aminoácidos, con acción hiperglucemiante. El glucagón parte de un precursor de 180 aminoácidos (proglucagon) (Capozzi, 2022).

Células β : liberan insulina, hormona de naturaleza peptídica de 51 aminoácidos, con un efecto hipoglucemiante (Tokarz, 2018).

Células δ : libera somatostatina u hormona inhibidora de la hormona del crecimiento o factor inhibidor de la liberación de somatotropina (Ampofo, 2020).

Células Épsilon (ϵ): La grelina afecta el metabolismo de la glucosa durante el ayuno y realimentación, además, estimula liberación de la hormona del crecimiento y ACTH. Su liberación tiene como efectos: el aumento del apetito y la ingesta de nutrientes; disminuye la presión arterial; media e incrementa el gasto cardíaco; mejora la motilidad intestinal y la secreción de ácido gástrico; influye en el gasto de energía, afecta el aprendizaje y la memoria, y contribuye a los aspectos hedónicos de la alimentación (Gray, 2019).

Células PP: liberan el polipéptido pancreático. Es un péptido regulador que inhibe la secreción de insulina y glucagón. Tiene sitios de unión en el cerebro, posiblemente contribuyendo también a la regulación de la saciedad e inhibe el vaciamiento gástrico (Westermarck, 2011).

1.12. Metabolismo de la Glucosa y Secreción de Insulina

Las hormonas pancreáticas como el glucagón e insulina regulan el metabolismo carbohidratos con el propósito de generar ATP, por ejemplo, el glucagón induce el aumento de glucosa en el torrente sanguíneo durante el ayuno. Por su parte las células β , almacenan y secretar insulina en respuesta a los niveles de glucosa en sangre por mecanismos de acoplamiento estímulo -secreción (Figura 4).

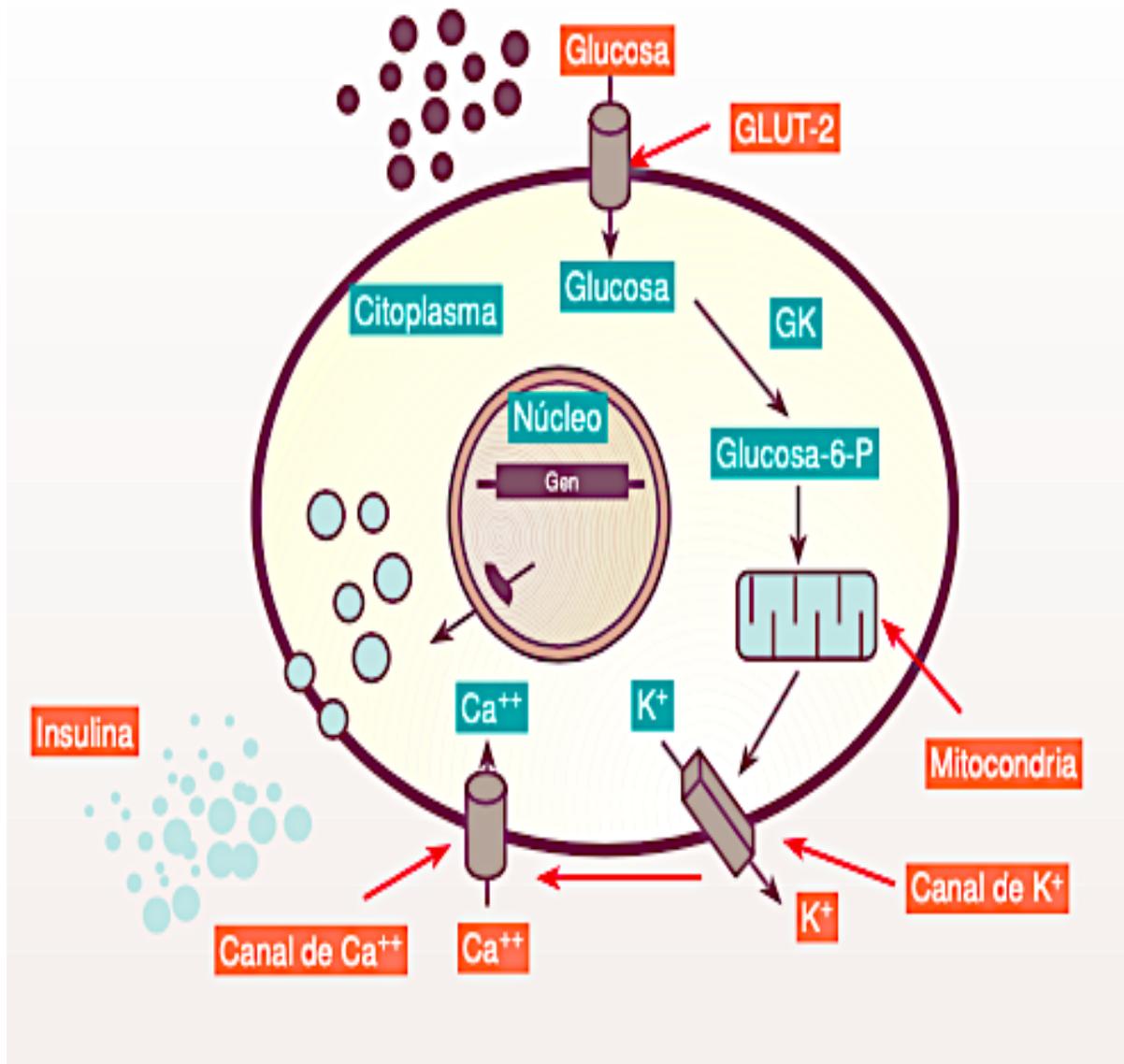


Figura 4. La secreción de insulina modificado de Borri, 2021.

El primer paso consiste en la entrada de la glucosa a la célula a través de su transportador específico (GLUT) (Berger, 2020). Una vez dentro la glucosa es convertida en glucosa-6-fosfato (GP6) mediante la glucoquinasa, enzima limitante en el acoplamiento de la glucosa a la secreción de insulina. La secreción de insulina desempeña un rol importante en el aprovechamiento de los nutrientes de la dieta, por ejemplo, no solo los degrada hasta obtener ATP sino, que es capaz de neutralizar el efecto tóxico de los niveles altos de glucosa y ácidos grasos. Considerando que la

glucosa no solo es la fuente principal de energía para el organismo, sino que además es el indicador directo de la acción de la insulina sobre el metabolismo, por ello se ha asociado a los niveles altos de glucosa con fallas en la síntesis, secreción o acción de la insulina, y se ha denominado diabetes mellitus (Batista, 2021). Actualmente el concepto emergente es glucolipototoxicidad, en el que las concentraciones elevadas tanto de glucosa como de ácidos grasos son la causa de fallas de la célula beta en la diabetes tipo 2 (Lechner, 2003). Cuando ambos nutrientes están presentes en concentraciones elevadas al mismo tiempo, la célula beta no puede activar correctamente su respuesta adaptativa (Longuet, 2008).

Por otra parte, el glucagón es la hormona contrareguladora de la insulina, que junto a esta se encarga del mantenimiento del equilibrio homeostático de la glucosa en condiciones de ayuno (Bethea, 2021). Durante el ayuno los niveles de glucosa disminuyen considerablemente, por lo que las células en general pierden su capacidad de captar glucosa y ahora su principal aporte metabólico es el hígado, donde se estimula la glucogenólisis y la gluconeogénesis, e inhibe a su vez la glucólisis y glucogenogénesis. De esta manera el glucagón favorece la movilización y producción hepática de glucosa, inhibiendo el almacenamiento de la misma (Bethea, 2021). Mediante la secreción de hormonas que regulan los cambios en el metabolismo de la glucosa de las células periféricas, el páncreas endocrino puede mantener los niveles de glucosa en sangre. La pérdida del control glucémico por a una alteración de la secreción hormonal o la disminución en la sensibilidad hormonal de las células periféricas desarrolla hiperglucemia como una respuesta rápida ante glucocorticoides (Larsson, 1999) que con el tiempo se transforma en un estado patológico o diabetes mellitus (Berger, 2020).

Fallas en el metabolismo de la glucosa se ha atribuido a una serie de defectos, incluida la disminución del transporte de glucosa, tasas bajas de producción de ATP inducida por la insulina y expresión reducida de genes involucrados en la función mitocondrial. La resistencia a la insulina se asocia a factores extrínsecos a las células como moléculas circulantes como hormonas, citoquinas, lípidos y metabolitos que se liberan de una célula o tejido, o que el intestino absorbe a partir de la dieta o la acción del microbioma. Por el contrario, los factores intrínsecos de la célula se deben a efectos genéticos o epigenéticos, pero pueden o no estar en la vía de señalización de la insulina en sí. Por ejemplo, un defecto genético que cambia las concentraciones intracelulares de

ATP o la fluidez de la membrana podría afectar la señalización mediada por el receptor de insulina promoviendo resistencia a la insulina o diabetes tipo 2 (Batista, 2021).

El equilibrio de los niveles de glucosa en sangre es determinado por la interacción antagónica de las células endocrinas α y β . Dado que las células α actúan en cuadros de hipoglucemia al liberar glucagón para elevar los niveles de glucosa circulante, y las células β secretan insulina en cuadros de hiperglucemia que conducen a la formación de ATP. La capacidad de las células α y β para regular los niveles de glucosa en plasma está relacionada con su capacidad para detectar cambios en los niveles de glucosa extracelular. Para cumplir esta función, las células endocrinas requieren mecanismos de transporte de glucosa especializados que permitan un seguimiento continuo de las concentraciones de glucosa extracelular y una rápida adaptación de la secreción hormonal (Berger, 2020)

1.13. Estructura tisular del Páncreas de Humanos y el de Ratón

Anatómicamente en el humano en el páncreas se pueden reconocer tres lóbulos o regiones: cabeza, cuerpo y cola. Sin embargo, en el ratón el páncreas extinte finas separaciones que lo dividen en él lóbulo duodenal, gástrico y esplénico (Fig. 5). En ambas especies los lóbulos o regiones pancreáticas son divididas por tejido adiposo, conectivo y linfático (Watanabe, 1997; Dolenšek, 2015).

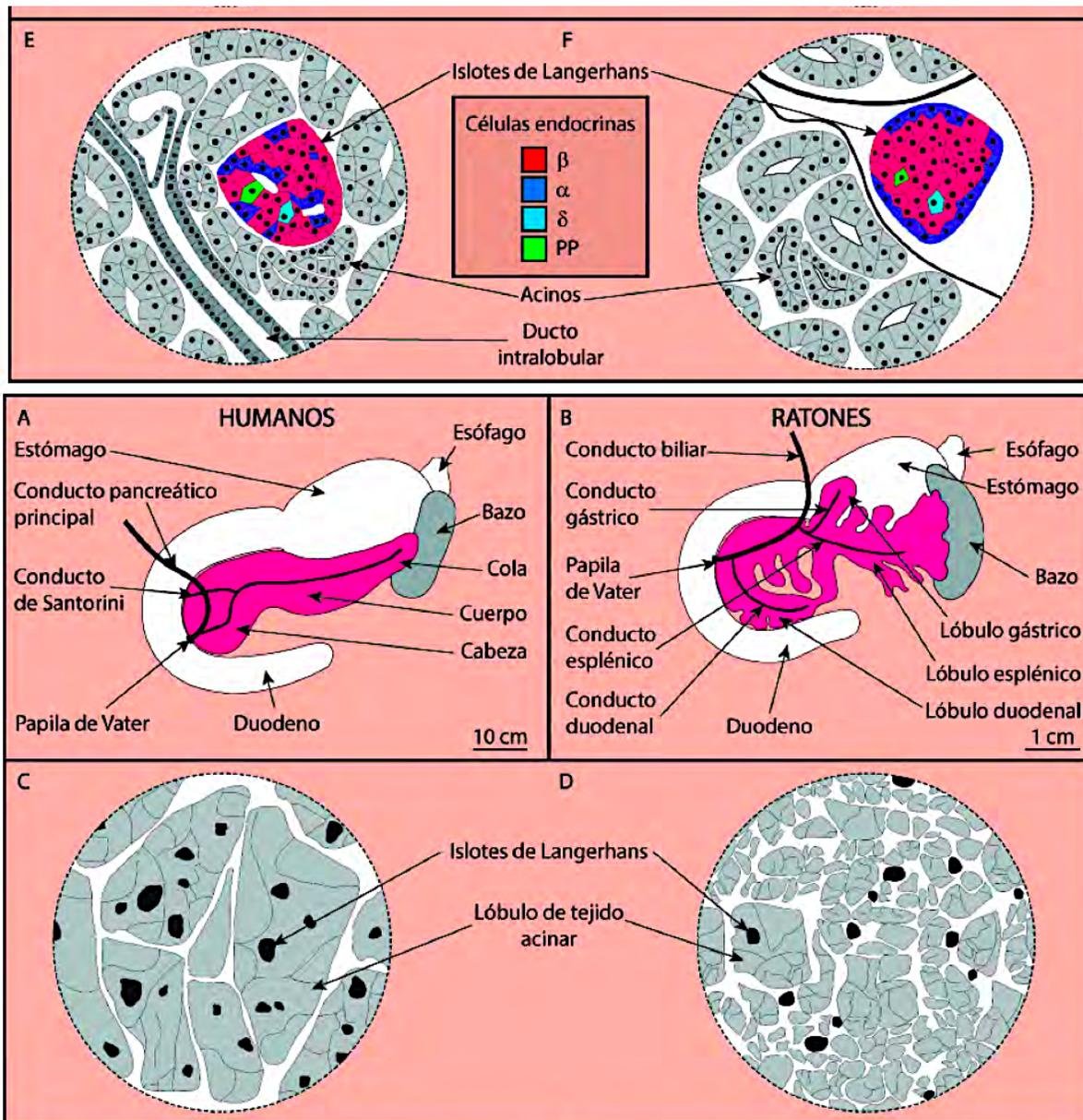


Figura 5. Estructura anatómica e histológicas del páncreas en el ratón y el de humanos. (A, B) Anatomía del páncreas humano (A) y de ratón (B). Estructuras tisulares del páncreas del humano (C, E) y de ratón (D, F). (C, D) donde se aprecian los islotes de Langerhans y los lóbulos de tejido acinar en humanos (C) y en ratones (D).

(Dolensek., 2015).

En humanos, los acinos vierten sus secreciones a la luz del ducto intercalado. El cual, desemboca a los ductos intralobulares que al salir de los lóbulos principales, drenan a los ductos interlobulares. Los ductos interlobulares por su parte convergen en el ducto pancreático principal (o ducto de Wirsung) que se extiende a través de todo el páncreas. Este último ducto principal desemboca cerca de la entrada del conducto biliar común (colédoco), a través del ámpula de Váter en el duodeno (Dolensek, 2015). Excepcionalmente, el páncreas humano puede tener un conducto accesorio, también llamado conducto de Santorini, que es un remanente de la parte distal del ducto pancreático principal presente durante el desarrollo del órgano y que desemboca en el duodeno de manera independiente al ducto principal (Watanabe, 1997).

En el ratón a diferencia del humano, el páncreas presenta un ducto grande interlobular que conecta cada uno lóbulos. En particular el ducto esplénico y el ducto gástrico se unen con el colédoco antes de que atraviese la pared del duodeno el conducto pancreático principal o ducto biliar (Dolensek, 2015). En ambas especies la región endocrina del páncreas presenta islotes de tamaños similares, compuestos por las mismas células productoras de hormonas. Sin embargo, cabe mencionar que existen diferencias en el porcentaje de cada subtipo celular que componen el islote de Langerhans entre especies (Rahier, 1983; Figura 5). Siendo mayor la proporción entre células β y α en ratones es que en humanos (Dolensek, 2015). En ratones, podemos observar un núcleo compuesto en su mayoría por células β , mientras que en la periferia del islote se localizan mayoritariamente el resto de células endocrinas (Steiner, 2010). Sin embargo, en humanos, las células β , se organizan en acúmulos por todo el islote y el resto de subtipos celulares aparecen intercalados entre ellas (Rahier, 1983).

El sistema macrovascular del páncreas de ratón es altamente homólogo al de humano, mostrando ambos una anatomía bastante similar de arterias y venas mayores irrigando el páncreas (Wang, 2015). A nivel del sistema microvascular existen diferencias debido a la ubicación de los islotes en ratones y humanos. Por ejemplo, En humanos, los islotes se ubican dentro de los lóbulos, por ello, los capilares que conducen la sangre venosa a los islotes rodean a los acinos, y se constituyen el sistema portal insuloacinar (Treuting, 2012).

2. ANTECEDENTES

2.1. Modelo en Humano y Animales

Estudios en humanos y en modelos animales indican que el aporte materno, tanto la cantidad como la calidad de nutrimentos, durante los períodos críticos del desarrollo temprano (embrionario y fetal) pueden tener consecuencias de por vida, sufriendo adaptaciones desde edad temprana hasta la edad adulta (Sánchez-Muniz, 2013). Los estudios en modelos animales evidencian que cuando la nutrición es insuficiente durante el periodo fetal, la repercusión negativa se refleja en varios órganos, entre ellos el páncreas, particularmente en los islotes que secretan insulina.

La ingesta de dietas hipoproteicas durante el desarrollo intrauterino desencadena alteraciones metabólicas e histológicas permanentes en órganos como hígado y páncreas, desde la etapa fetal, hasta la edad adulta y muchos de estos cambios son heredados a la siguiente generación. La desnutrición materna durante la gestación o el desarrollo de diabetes gestacional en la rata repercute en la estructura y función del páncreas por lo cual las células β son muy susceptibles a cambios en la disponibilidad de sustratos y hormonas durante el periodo fetal. Dicha célula interactúa con otras células modulando y siendo modulada mediante la expresión de factores de transcripción (Wu, 2004). Cuando se presenta la desnutrición materna se retrasa el crecimiento de la cría y se inducen alteraciones en el metabolismo que establece la programación metabólica.

2.2. Efectos de la Malnutrición en el Páncreas

Tanto el crecimiento (longitudinal) y el desarrollo del feto (diferenciación y especialización celular), donde se incluye la capacidad para la utilización de los nutrientes por el feto, están determinados por dos cosas: uno el estado nutricional antes y durante el embarazo y otro, la alimentación materna durante ese periodo. Esta asociación entre malnutrición materna e intolerancia a la glucosa podría explicarse por una alteración permanente en la función de las células beta del páncreas o por una modificación en la sensibilidad tisular a la insulina que ocurriría durante la vida fetal (Chamson-Reig, 2006; Moullé, 2019).

En humanos se demostró que hay una relación entre la cantidad de alimento consumido por la madre durante la gestación y la consumida por sus hijos en su vida posnatal (Brion, 2010). Se ha demostrado que existe una relación entre la cantidad y la calidad del alimento consumido por la madre durante la gestación y la cantidad consumida por sus hijos

en su vida posnatal. Las alteraciones en el metabolismo de glucosa, inducidas por la malnutrición fetal que resultan en intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina en la vida adulta, predisponen a desarrollar diabetes gestacional, la diabetes gestacional genera adaptaciones ambientales al embrión como cambios en la secreción de insulina por el páncreas y en la sensibilidad a la acción de la insulina, lo que a la vez predispone a la siguiente generación, a desarrollar intolerancia a la glucosa en la vida adulta, es mediante este mecanismo que la diabetes pasa de una generación a otra (Franzago, 2019).

Los estudios establecen a las marcas epigenéticas como moduladores potenciales y predictores futuros de enfermedades humanas con un enfoque especial en la etapa muy temprana de desarrollo. Aunque existen lagunas en el conocimiento sobre los mecanismos precisos involucrados, las sugerencias recientes se han centrado en los períodos periconcepcional, intrauterino y posnatal como los más influyentes en la programación fetal (Reusens, 2011).

Factores como la malnutrición gestacional, generado por el consumo elevado de grasa y azúcares simples durante la gestación, y la prevalencia de sobrepeso y obesidad en mujeres en edad reproductiva han aumentado drásticamente tanto en países desarrollados o no. Los estudios epidemiológicos proporcionan una asociación entre la programación del desarrollo de la función metabólica, cardíaca y endocrina posnatal de la descendencia y obesidad materna durante el embarazo y la lactancia. Otros estudios han abordado que la obesidad materna y el consumo de dietas hiperlipídicas programa la fisiología de la descendencia aumentando la predisposición para el desarrollo de enfermedades metabólicas (Zambrano, 2010). Por su parte el efecto de la ingesta de fructosa materna sobre el desarrollo fetal y neonatal en ratas Wistar, más una ingesta de fructosa al 20% se reportaron cambios en el desarrollo de las crías, mostrando un aumento en los niveles de glucosa en la sangre, fructosa y leptina (Vickers, 2011).

2.3. La Rata Como Modelo Animal

En la rata de tres meses de edad posnatales a las cuales se les administro agua azucarada en concentraciones altas se reportó que la expresión de la insulina aumenta en los grupos que provenían de las madres que habían consumido dietas altas en azúcar. Otra de las características importantes que se encontraron en estos animales de las crías fue que había un aumento en cantidad

de glucagón alrededor de los islotes de Langerhans y esto lo relacionan con la aparición en la cantidad de reservas por el número de las células. En el cual pues había también encontrado hallazgos de receptores de insulina en las crías donde había un marcaje de expresión en el grupo de control y una ligera disminución tratados al 10 % y otra marcada disminución en la expresión en grupos tratados al 20 y al 30%. Estos resultados sugieren que dietas altas en concentraciones pueden inducir resistencia a la insulina tanto en los niveles de glucosa como los de insulina que fueron significativamente altos en el límite de diabetes mostrando que las ratas eran propensas a padecer prediabetes a una dieta alta en azúcar (Ludidi, 2019).

En ratas, han relacionado la ingesta de una dieta hipercalórica con una mayor tasa de oxidación de los lípidos provocando una mayor producción de radicales libres en el páncreas. El uso de animales de experimentación dentro del estudio de la programación del desarrollo a través de generaciones, nos ayuda a poder controlar los factores ambientales que constantemente cambian durante la gestación y posparto, han mostrado que la desnutrición materna o la exposición prenatal a glucocorticoides en varias generaciones, pueden tener efectos transgeneracionales en el crecimiento de las crías (Johns, 2020).

En ratas con dieta alta en el contenido de proteína durante la gestación, se demostró que sus crías prefirieron dietas altas en grasa o proteína, y en menor proporción dietas altas en carbohidratos, lo que ocasionó un aumento del 41,2 % en la adiposidad total, la expresión del receptor de insulina hepática y del receptor de sustrato de insulina disminuyó en las crías cuyas madres consumieron dieta alta en proteína. Estos resultados mostraron los efectos de la dieta materna y la libertad de elegir los nutrimentos de la dieta, demostrando que la dieta alta en proteína materna durante la vida fetal era más propensa al desarrollo de adiposidad, en respuesta a las condiciones alimentarias posteriores al destete (Carlin, 2019).

En otro estudio, fue observado que el desarrollo normal del páncreas de la rata, durante la lactancia, representa un periodo crítico importante. Se estudiaron crías macho de rata Wistar alimentadas por sus madres con dieta baja en proteína durante la lactancia y observaron un estado fisiológico caracterizado por hiperglucemia e hiperinsulinemia, esta condición que se asoció con un aumento en el número de células β , falta de respuesta a altas concentraciones de glucosa, así como en el aumento en el número de células α (Aguayo-Mazzucato, 2006). El grupo de Del Zotto en el 2004 administró una dieta con el 63 % de sacarosa (vs 63 % de almidón) alta en sacarosa 63% a ratas

machos Wistar de 3 meses de edad durante su periodo de 6 y 12 semanas, mostrando que el grupo que consumió sacarosa durante 6 semanas presentó un aumento en el peso corporal, hiperglucemia, hipertrigliceridemia y normal insulinemia. El número de islotes por unidad de área aumentó, así como la tasa de replicación de las células beta, las cuales se encontraban hipertrofiadas, por otro lado, el número de células apoptóticas fue tres veces menor en el grupo control. Mientras que el grupo que consumió sacarosa durante 12 semanas mostró una disminución en el número de islotes y células β . La tasa de proliferación se modificó, mientras que la tasa de apoptosis incrementó sugiriendo, que el consumo de sacarosa durante un periodo largo produce que las ratas sean incapaces de desarrollar cambios morfológicos y funcionales suficientes para mantener las concentraciones de glucosa y triglicéridos normales.

La nutrición comprometida durante el desarrollo, independientemente de que sea en forma de restricción nutricional materna (dieta baja en proteínas) o exposición a un ambiente obesogénico, da como resultado una reducción de la masa de células beta al nacer en roedores (O'Hara, 2021). En otro estudio realizado en ratas Wistar desnutridas por una mala nutrición fetal y neonatal, sugiere que afecta el desarrollo normal de las células β pancreáticas y predisponer a la diabetes en la edad adulta, ya que se presenta modificaciones en la curva de tolerancia a la glucosa, además de hiperinsulinemia (Almeida, 2019). La tasa de utilización de glucosa 6, en los islotes de las ratas previamente desnutridas alimentadas con sacarosa (10 mM de glucosa), fue de, similar a los de los controles y las concentraciones de ATP en islotes de las mismas (glucosa 2 y 10 mM) fueron similares a la del grupo control (Nieuwenhuizen, 1997). La liberación de insulina estimulada por glucosa se modificó en un 49-55% en los islotes de estos animales, al igual que la respuesta al cetoisocaproato (en un 70%) y la tolbutamida (en un 70%). En condiciones en las que los canales de K^+ sensibles a ATP se sujetaron (K^+ 40 mM y diazóxido), se redujo la liberación de insulina estimulada por glucosa en islotes de ratas previamente desnutridas alimentadas con sacarosa. Estos hallazgos muestran que los defectos en la secreción de insulina en islotes aislados de animales previamente desnutridos se localizan tanto en K^+ sensible a ATP canales dependientes e independientes. No implican alteraciones en los primeros pasos del manejo de la glucosa en la célula β , incluido el metabolismo de la glucosa y la generación de ATP-.

Esto es a pesar de un fenotipo de peso al nacer divergente entre los modelos; una dieta materna baja en proteínas da como resultado un peso reducido al nacer, mientras que la exposición a la obesidad materna no tiene impacto en el peso al nacer de la descendencia. En el caso de la descendencia expuesta a una dieta materna baja en proteínas, la disminución de la masa de células beta se debe a la reducción de la proliferación y al aumento de la apoptosis de las células beta en la vida fetal asociada con niveles reducidos de factores de crecimiento. No se ha investigado si ocurre lo mismo en la descendencia expuesta a la obesidad materna. (O Hara 2021).

3. JUSTIFICACIÓN

Estudios realizados sobre el alto consumo de hidratos de carbono en diferentes etapas del desarrollo han demostrado una relación con diferentes modificaciones metabólicas, e histológicas en órganos determinantes, entre ellos el páncreas, sin embargo este es un órgano de vital importancia y ha tomado interés por su participación en la regulación del principal sustrato energético, además de la evidente participación en funciones que involucran procesos fisiológicos como la síntesis y secreción de enzimas digestivas, la regulación de estos procesos así como la participación en funciones metabólicas. La mayoría de los estudios realizados en la morfología del páncreas se han centrado en diversas etapas de vida y han sido pocos los trabajos que han abordado estos cambios a lo largo de diferentes etapas críticas del desarrollo incluyendo la gestación, etapa crítica para la formación de los islotes pancreáticos, donde su desarrollo se ve comprometido por diversos factores que pueden incluir desde factores internos que son propios de la madre hasta factores externos incluyendo la nutrición. Además, en la actualidad hay evidencia que el abuso en la ingesta de bebidas azucaradas durante las diferentes etapas del desarrollo ha desencadenado una serie de alteraciones metabólicas como la diabetes mellitus que han estado afectado principalmente la regulación de la glucosa en sangre y en órganos periféricos, es así que retoma vital importancia la anatomía y fisiología del páncreas.

4. OBJETIVO GENERAL

Caracterizar la organización morfológica del páncreas en cortes teñidos con hematoxilina.

5. METODOLOGÍA

5.1. Obtención de los Grupos Experimentales

Se utilizaron 12 ratas hembras adultas de la cepa Wistar de tres meses de edad, con un peso promedio de 220-250 g, las cuales se mantuvieron en condiciones de bioterio, con un fotoperiodo de 12/12 horas, con ciclo luz-oscuridad invertido y temperatura de $20\pm 2^{\circ}\text{C}$, con alimento (Chow 5001 Purina®) y agua ad libitum, las cuales sirvieron para obtener las crías machos con las que se formaron los grupos control (n=5) y experimentales (n=4).

Para la obtención de crías, las hembras fueron apareadas con machos sexualmente expertos que presentaban los diferentes patrones de conducta sexual, monta, intromisión y eyaculación, también se determinó la presencia de tapón seminal en el orificio vaginal y para asegurar que la rata hembra quedara gestante se dejó todo un día con el macho y se separaron al día siguiente a la hora del pesado y a partir de ese día se contó como día uno de la gestación, el periodo de gestación duró 21 a 22 días.

Al día siguiente después del parto se tomaron las medidas morfométricas de las crías peso, talla, circunferencia cefálica, circunferencia abdominal y distancia ano-genital, posteriormente las camadas se ajustaron de 8- 10 crías para estandarizar la demanda alimenticia durante la lactancia. El destete se realizó al día 22 después del nacimiento y se asignaron aleatoriamente los machos a los diferentes grupos experimentales hasta cumplir 14 semanas en tratamiento.

Grupos Experimentales

GRUPO CONTROL: MADRES QUE CONSUMIERON AGUA SIMPLE

CC: Tres ratas macho descendientes de madres que consumieron agua simple durante la gestación y que a partir del destete consumieron agua simple hasta cumplir 14 semanas.

CS: Dos ratas macho descendientes de madres que consumieron agua simple durante la gestación y que a partir del destete consumieron agua con azúcar al 5% hasta cumplir 14 semanas.

GRUPO EXPERIMENTAL: MADRES QUE CONSUMIERON AGUA CON AZÚCAR AL 5%

SC: Dos ratas macho descendientes de madres que consumieron agua con azúcar al 5% durante la gestación y que a partir del destete consumieron agua simple hasta cumplir 14 semanas

SS: Dos ratas macho descendientes de madres que consumieron agua con azúcar al 5% durante la gestación y que a partir del destete consumieron agua con azúcar al 5% hasta cumplir 14 semanas.

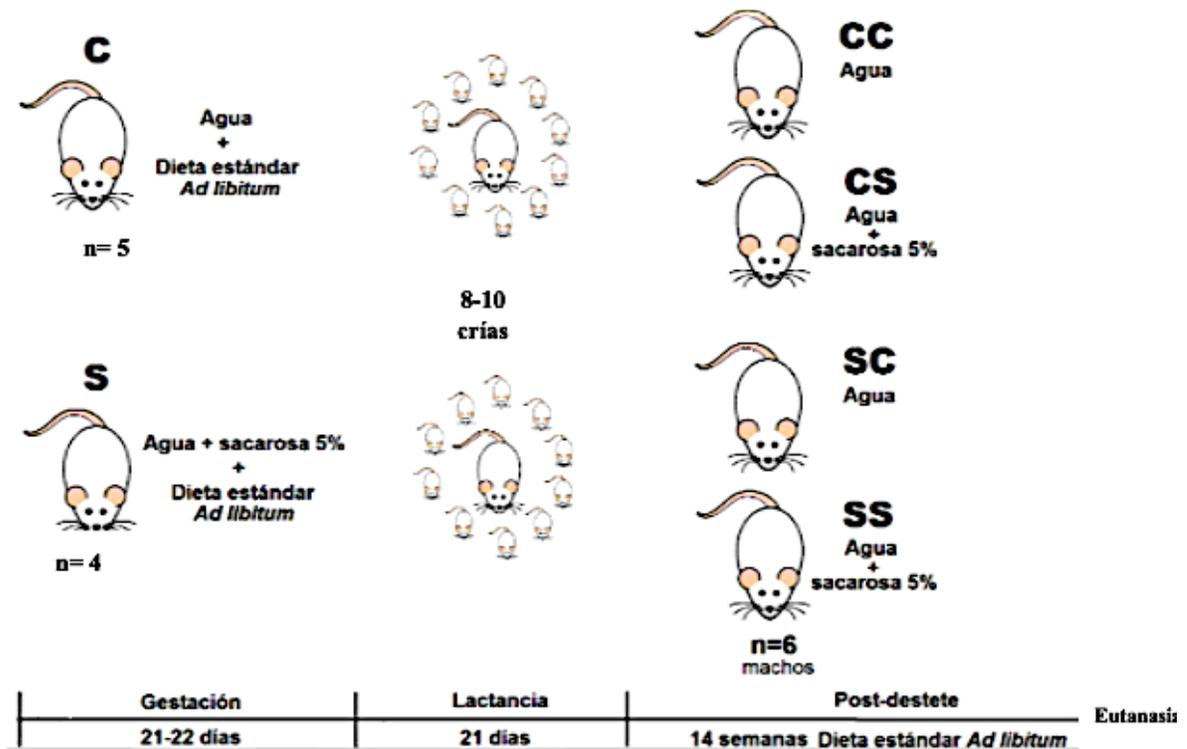


Figura 6. Diseño experimental. Obtención de los grupos experimentales.

5.2. Morfología del Páncreas

Después del sacrificio, se obtuvo el páncreas al realizar una incisión longitudinal sobre la línea media de la piel abdominal y se midió el largo, ancho y el peso. Para el análisis cualitativo morfológico del páncreas, se consideraron todas las regiones por animal para cada condición.

Posterior a la disección el tejido se fijó por inmersión en solución de formalina al 10% durante 12 hrs, para deshidratarlo con alcohol etílico en concentraciones ascendentes (70-100%), aclararlo en xileno, incluirlo en Paraplast Plus. El tejido se cortó de forma longitudinal con un espesor de a 5 μm con un microtomo, colectando de 2 a 3 cortes por laminilla. Para el análisis se seleccionaron cortes cada 200 micras para teñirlos con hematoxilina-eosina, seleccionando un corte por laminilla, tomando en cuenta que no estuviera roto y que la tinción fuera uniforme. Se tomaron microfotografías con una cámara digital OLYMPUS C-5060, adaptada a un microscopio óptico Zeiss Imager A 1 con los objetivos de 4x ,10x y 40x. Finalmente se realizó la reconstrucción del corte con el programa Adobe Photoshop Versión 8.0.1.

5.3. Reconstrucción

Durante el análisis que se utilizaron imágenes reconstruidas usando una cuadrícula de 24×20 cm en la pantalla de la computadora para identificar la cabeza cola y cuerpo del páncreas (Figura7).

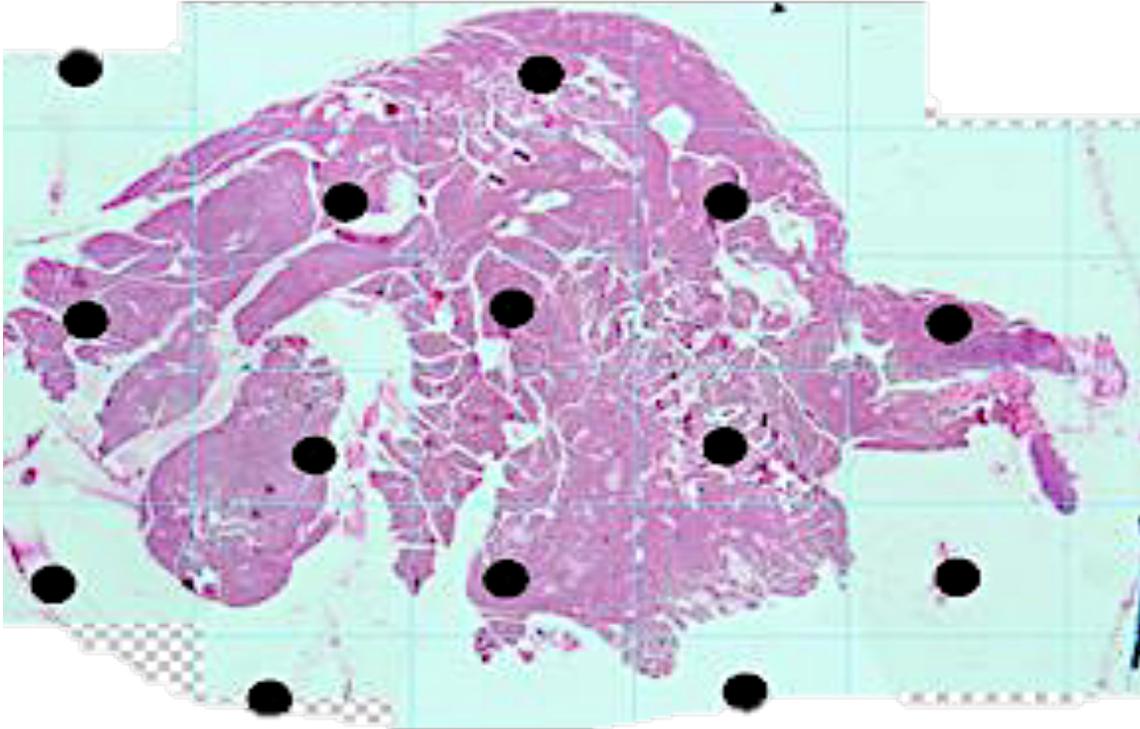


Figura 7. Cuadrícula de 24×20 cm en la pantalla de la computadora.

6. RESULTADOS

6.1. Características morfométricas de los animales de experimentación

	CC	CS	SC	SS
Peso rata (g)	411.22	345.71	399.32	399.32
	392.61	381	372.22	372.22
	419.25			
Media ± EE	407.7 ± 7.8	363.5 ± 17.6	385.7 ± 13.5	385.77 ± 13.5
Peso páncreas (g)	1.34	1.65	1.39	1.39
	1.34	1.44	1.81	1.81
	1.34			
Media ± EE	1.34 ± 0	1.545 ± 0.1	1.6 ± 0.2	1.6 ± 0.2
Longitud (mm)	31.21	32.72	34.52	34.52
	29.22	30.1	33.54	33.54
	33.17			
Media ± EE	31.2 ± 1.5	31.41 ± 1.3	34.03 ± 0.5	34.03 ± 0.5
Ancho (mm)	19.21	25.08	17.88	17.88
	17.11	22.05	18.48	18.48
	13.1			
Media ± EE	16.47 ± 1.8	23.565 ± 1.5	18.18 ± 0.3	17.8 ± 0
Grasa (g)	0.4	0.33	0.45	0.45
	0.41	0.32	0.35	0.35
	0.36			
Media ± EE	0.4 ± 0.01	0.325 ± 0.005	0.4 ± 0.05	0.4 ± 0.05

Se presentan datos de 2-3 animales:

Se presentan datos descriptivos de peso corporal de las ratas a las que se les analizó histológicamente el páncreas. También el peso del órgano y sus medidas morfométricas más importantes.

El páncreas en todas las condiciones está adosado a lo largo de la cara caudal del estómago, es un órgano altamente vascularizado, rodeado de una capa de tejido adiposo y presenta una coloración rosa pálido. Anatómicamente, el páncreas, está relacionado ventralmente con la pared abdominal, en su parte dorsal con la columna vertebral y musculatura estriada, de forma craneal con el estómago y en la cauda con el intestino delgado (Figura 8A, B). El páncreas es un órgano de tipo membranoso y se regionaliza en cabeza, cuerpo y cola (Figuras 8B, 8C, 9). Está rodeado de una capsula de tejido conectivo ordinario laxo, rico en células mesoteliales (Figura 10), la continuación de la capsula de tejido conectivo hacia el interior del órgano se conoce como tabique, este separa al páncreas en lobulillos (Figura 10). El páncreas es una glándula mixta, contiene tejido exocrino conformado por células acinares serosas productoras de enzimas digestivas, y un tejido endocrino compuesto por conglomerados celulares o islotes de Langerhans (Figura 11).

A) El páncreas exocrino se conforma cuerpo secretor túbulo-acinar seroso que desembocan en conductos excretores ramificados. La glándula esta dividida en pequeños lobulillos por finas fibras de tejido conectivo, el cual se entremezcla con vasos sanguíneos y linfáticos de diferente calibre. Los acinos glandulares serosos están formados de epitelio cubico simple con núcleos redondos, en la región basal se adosan a una delgada lamina propia de tejido conectivo. En la región apical de las células epiteliales se aprecian pequeños gránulos con afinidad acidófila o cimógeno. En la región basal de la célula se aprecia basófila que se asocia con el retículo endoplásmico rugoso. La secreción de las adenomas fluye por los conductos intralobulillares o intercalares para desembocar en tubos de mayor calibre o conductos interlobulillares entre el tejido conectivo que separa los lobulillos. Los conductos excretores están revestidos por epitelio cilíndrico simple entremezclado con células mucigénas caliciformes, principalmente en los conductos de mayor calibre.

B) Los islotes son delimitados por una fina capa de tejido conectivo reticular que se continua en el interior del islote. Presentan células con núcleos redondos que adoptan el patrón de conglomerados y cordonal (Figura 11).

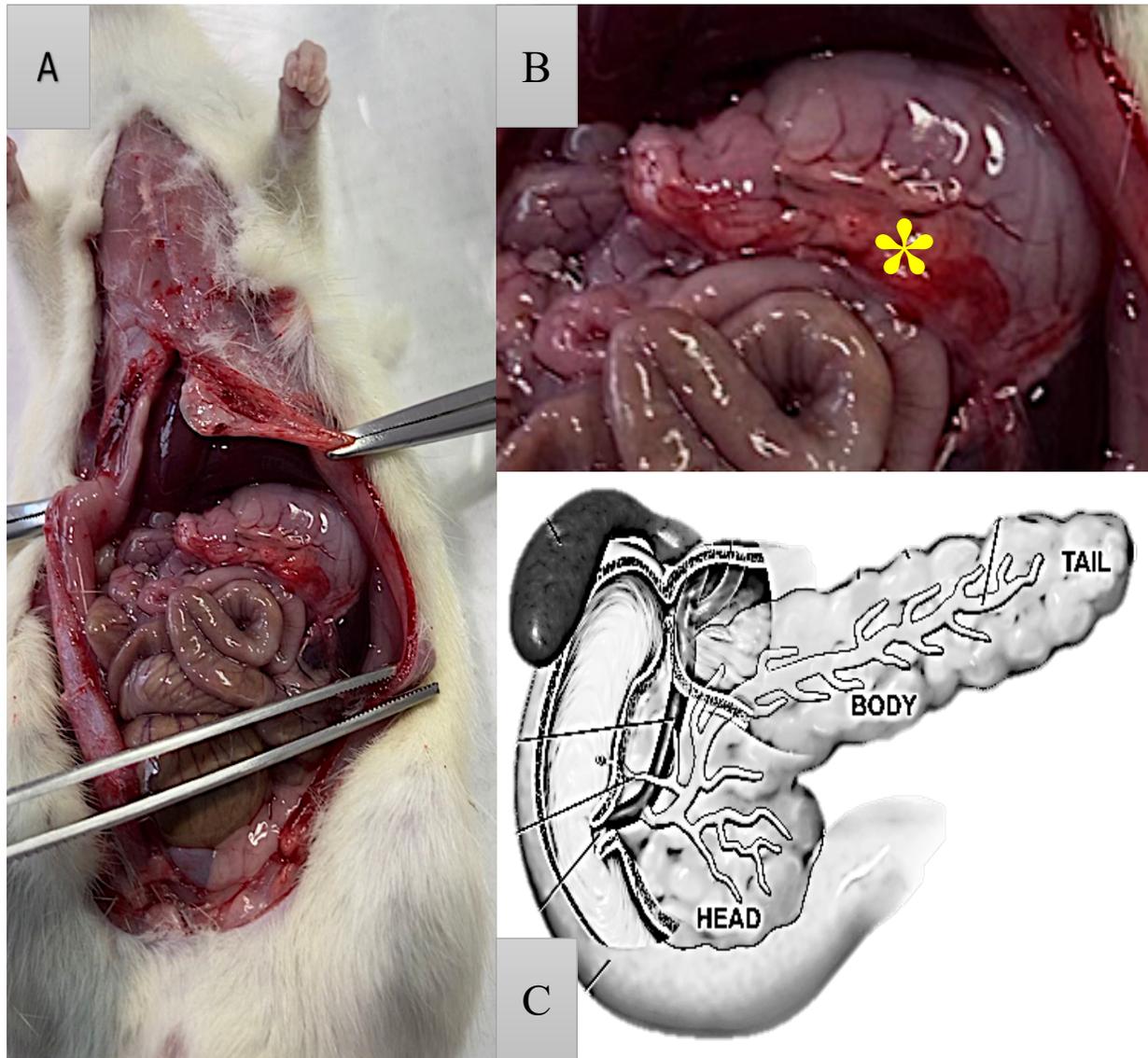


Figura 8. Órganos internos de la rata, evidenciando la ubicación del páncreas (A). El páncreas* se encuentra adosado al lado caudal del estómago. El páncreas, se divide en tres (Cabeza, Cuerpo y Cola). La cabeza se encuentra dirigido al lateral derecho adosado a la pared del duodeno, el cuerpo esta cercano a la línea media y la cola en la lateral izquierda (C).

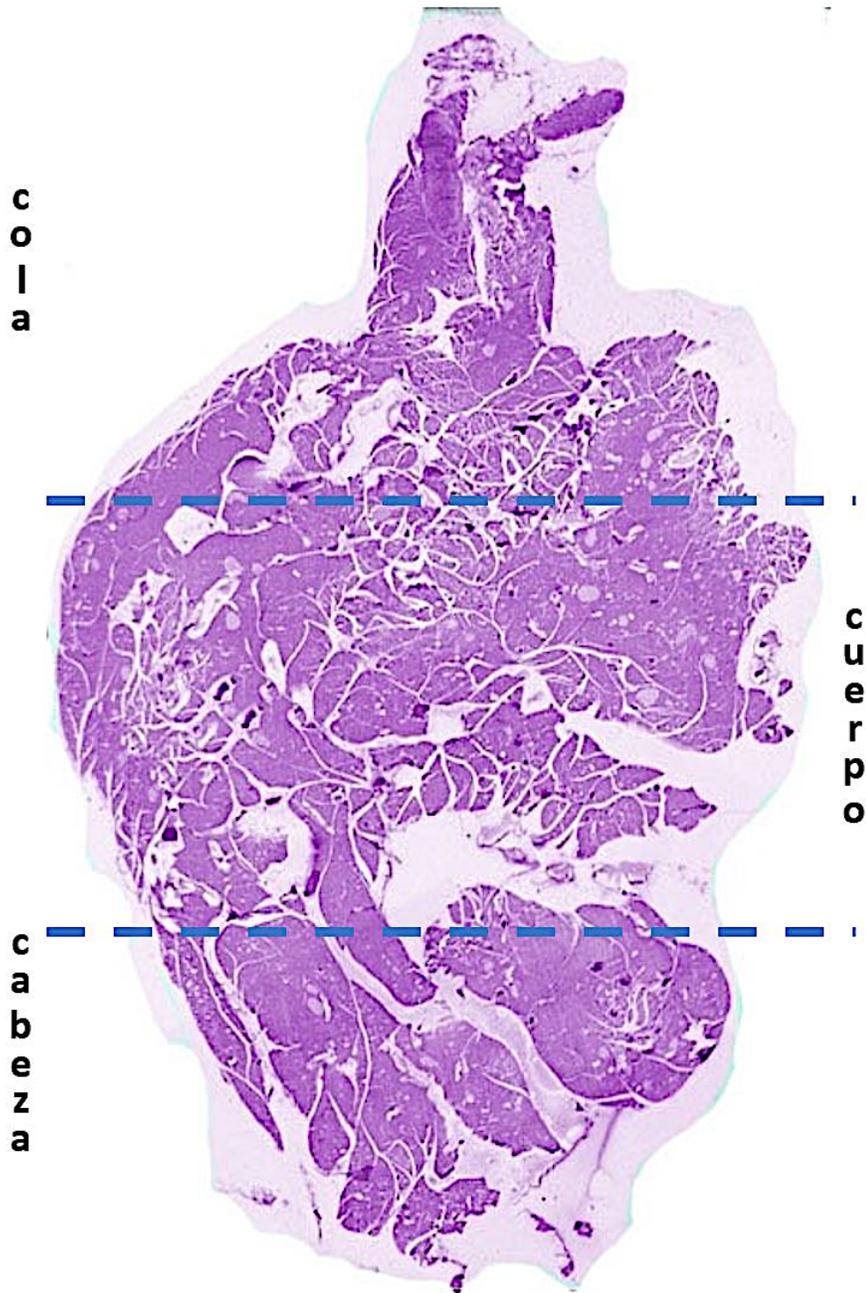


Figura 9. Microfotografía del páncreas en sección longitudinal teñido con H&E 20X (aumentos totales), evidenciando las tres regiones. La región de la cabeza se encuentra dirigida al lateral derecho cuando el organismo se encuentra en posición de cúbito supino.

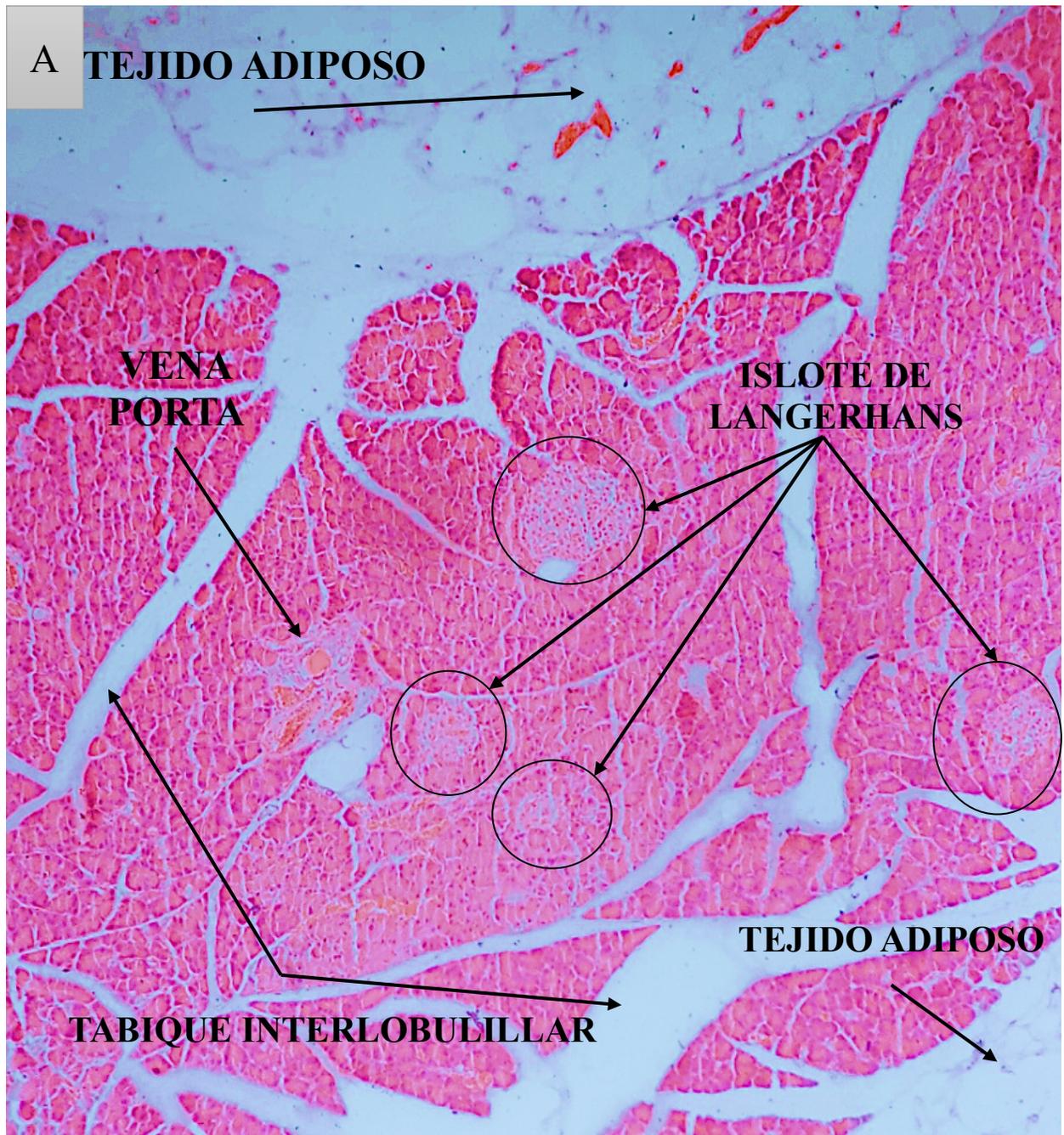


Figura 10. Microfotografía teñida con H&E a 40X (aumentos totales). Se puede apreciar el cúmulo de glándulas serosas conocidas como Islotes de Langerhans (círculos).

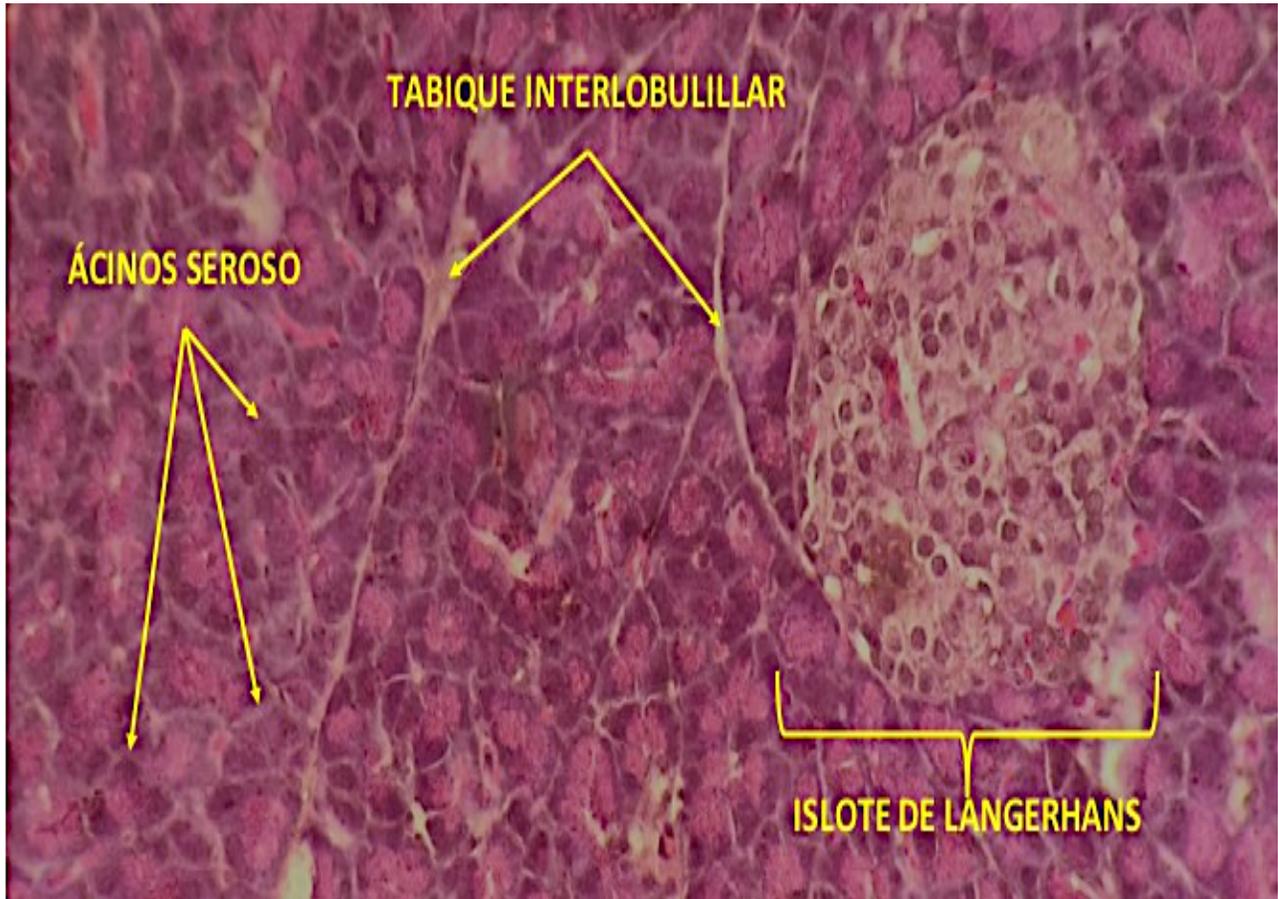


Figura 11. Microfotografía teñida con H&E a 400X. Las células de los acinos seroso se pueden apreciar con dos tonalidades, uno de color fucsia en la zona basal donde se encuentra el núcleo y rojo en la zona medial y apical. Se puede observar los lobulillos separados por los tabiques de tejido conectivo ordinario. Las células del islote son de tonalidad rosa pálido contrastando contra el resto de las células de serosas.

7. DISCUSIÓN

7.1. Ganancia de Peso, Consumo de Agua y Alimento

El aumento en el consumo de bebidas azucaradas ha originado el interés de desarrollar modelos animales que resulten en una aproximación al consumo de estas bebidas y su efecto en humanos. Trabajos donde se ha investigado el efecto de la malnutrición gestacional sobre la salud de las crías no muestran resultados de las madres. En nuestro trabajo, evaluamos el peso corporal, así como el consumo de agua y alimento de las ratas gestantes, para determinar la condición calórica de los animales. Aunque no observamos diferencias en la ganancia de peso, sí se mostraron diferencias significativas en el consumo de agua y alimento. Las ratas gestantes que consumieron agua azucarada, aumentaron la cantidad de agua consumida, mientras que disminuyeron el consumo de alimento; sin embargo, no mostraron signos de desnutrición, teniendo sus parámetros de hematocrito sin disminución comparados con los grupos control. Estos animales tienen un consumo de energía mayor debido al contenido energético del agua azucarada como tal; lo que puede sugerir que fisiológicamente el animal trata de regular eficientemente el aporte energético total y por ellos no tienen un aumento significativo de peso (Cervantes-Rodríguez, 2014).

En este trabajo no encontramos diferencias en los parámetros de las crías al momento del nacimiento (peso, longitud, diámetro cefálico, diámetro abdominal y distancia ano-genital). Sin embargo, trabajos con restricción de proteínas durante la gestación han encontrado una disminución en la distancia ano-genital de las crías (Cervantes-Rodríguez, 2014). Las crías a diferencia de las ratas gestantes, no mostraron diferencia en el consumo de alimento, los animales de los cuatro grupos consumieron en promedio por mes una cantidad similar. El consumo de agua aumentó en el grupo SS a partir del segundo mes de edad comparado con los demás grupos, es decir, los animales que consumieron agua azucarada aumentaron la cantidad de líquido ingerida; sin embargo, en nuestro estudio no se evidenció un cambio en el consumo de alimento y menos aún en el peso corporal. Asimismo, ratas que consumen agua azucarada al 30% en su vida posnatal tampoco muestran diferencias en el peso corporal (Sánchez-Muniz, 2013).

7.2. Tamaño y Peso del Páncreas

En nuestro trabajo, el páncreas no muestra diferencias en el tamaño. Aunque en otro contexto, en otros grupos de investigación han observado diferencias en el tamaño del páncreas, número de células beta e islotes por apoptosis, como puede ser casos de insulinitis en diabetes tipo 1 ([Rojas, 2018](#)) y cáncer ([Reichert, 2011](#)). Nuestros resultados mostraron que los páncreas de crías cuyas madres consumieron agua azucarada durante la gestación y la lactancia (SC, SS), pesaron menos en comparación de los páncreas de las crías de madres con consumo de agua simple (CC, CS), independientemente del tratamiento posnatal, y a pesar de la disminución del peso, no se evidenció una disminución en la cantidad de islotes ni se demostró que la cantidad total de esos islotes fuera menor.

7.3. Morfometría del Páncreas

El consumo de agua azucarada al 5% durante la gestación y vida posnatal no modifica el número de islotes, a diferencia de un modelo con una dieta hipercalórica, donde disminuye el número de crías al nacimiento, consiguiendo que las crías tuvieran un acceso aumentado a la leche materna, encontraron una disminución en el tamaño de islotes. Por otro lado, modelos con malnutrición gestacional por restricción proteica muestran disminución en el número del tamaño, explicado por la falta de componentes importantes como aminoácidos y vitaminas para la formación de órganos ([Theys, 2011](#)). Existen estudios en los cuales se modifica la dieta materna antes y durante la gestación y la lactancia, a diferencia de este trabajo, las manipulaciones sólo durante la gestación y la lactancia. Es importante destacar que no fue necesario para este trabajo completar el tamaño de muestra ya que este estudio observacional descriptivo radicaba en distinguir los elementos celulares y características morfológicas del páncreas.

8. CONCLUSIONES

El páncreas es un órgano metabólicamente muy activo y en este trabajo se logró caracterizar las regiones del tejido, la localización de los islotes de Langerhans y la ubicación relacionado con la vena porta de ratas adultas Sprague Dowley.

9. PERSPECTIVAS

El presente estudio marca la pauta para estudiar morfológicamente al páncreas en función de un diseño experimental ampliamente ya establecido y utilizado en el laboratorio de Nutrición y Metabolismo. Además, de la importancia fisiológica *per se*, sin lugar a dudas estudiar al páncreas en función del consumo de agua azucarada materno y posmaterno generará una serie de conceptos que nos ayudará a entender la fisiología metabólica de los carbohidratos en los mamíferos.

10. REFERENCIAS

1. Abdulla MH, Sattar MA, Abdullah NA, Hye Khan MA, Anand Swarup KR, Johns EJ (2011). The contribution of α 1B-adrenoceptor subtype in the renal vasculature of fructose-fed Sprague-Dawley rats. *Eur J Nutr.* 50(4):251-60. doi: 10.1007/s00394-010-0133-8.
2. Aburto TC, Pedraza LS, Sanchez-Pimienta TG, Batis C, Rivera JA (2016). Discretionary foods have a high contribution and fruit, vegetables, and legumes have a low contribution to the total energy intake of the Mexican population. *J Nutr;* 146(9):1881S-7S. <https://doi.org/10.3945/jn.115.219121>.
3. Aerts L, Van Assche FA (2003). Intra-uterine transmission of disease. *Placenta;* 24(10): 905–911. doi: 10.1016/s0143-4004(03)00115-2.
4. Aguayo-Mazzucato C, Sanchez-Soto C, Godinez-Puig V, Gutiérrez-Ospina G, Hiriart M (2006). Restructuring of pancreatic islets and insulin secretion in a postnatal critical window. *PLoS One;*1(1):e35. doi: 10.1371/journal.pone.0000035.
5. Almeida DL, Simões FS, Saavedra LPJ, Praxedes Moraes AM, Matusso CCI, Malta A *et al* (2019). Maternal low-protein diet during lactation combined with early overfeeding impair male offspring's long-term glucose homeostasis. *Endocrine;* 63(1):62-69. doi: 10.1007/s12020-018-1719-9.
6. Ampofo E, Nalbach L, Menger MD, Laschke MW (2020). Regulatory Mechanisms of Somatostatin Expression. *Int J Mol Sci;* 21(11):4170. doi: 10.3390/ijms21114170.
7. Batista TM, Haider N, Kahn CR (2021). Defining the underlying defect in insulin action in type 2 diabetes. *Diabetologia;* 64(5):994-1006. doi: 10.1007/s00125-021-05415-5.
8. Barrientos-Gutiérrez T, Colchero MA, Sánchez-Romero LM, Batis C, Rivera-Dommarco J (2018). Posicionamiento sobre los impuestos a alimentos no básicos densamente energéticos y bebidas azucaradas. *Salud Pública de México;* 60(5): 586-591.
9. Benitez CM, Goodyer WR, Kim SK (2012). Deconstructing pancreas developmental biology. *Cold Spring Harb Perspect Biol;* 4(6):a012401. doi: 10.1101/cshperspect.a012401.

10. Bethea M, Bozadjieva-Kramer N, Sandoval DA (2021). Preproglucagon Products and Their Respective Roles Regulating Insulin Secretion. *Endocrinology*; 162(10):bqab150.doi: 10.1210/endo/bqab150.
11. Berger C, Zdzienicka D (2020). Glucose transporters in pancreatic islets. *Pflugers Arch*; 472(9):1249-1272. doi: 10.1007/s00424-020-02383-4.
12. Borri A, De Gaetano A (2021). A quasi-equilibrium reduced model of pancreatic insulin secretion. *J Math Biol*; 82(4):25. doi: 10.1007/s00285-021-01575-5.
13. Brion MJ, Ness AR, Rogers I, Emmett P, Cribb V, Davey Smith G *et al.* (2010). Maternal macronutrient and energy intakes in pregnancy and offspring intake at 10 y: exploring parental comparisons and prenatal effects. *Am J Clin Nutr*; 91(3):748-56. doi: 10.3945/ajcn.2009.28623.
14. Carlin G, Chaumontet C, Blachier F, Barbillon P, Darcel N, Blais A *et al.* (2019). Maternal High-Protein Diet during Pregnancy Modifies Rat Offspring Body Weight and Insulin Signalling but Not Macronutrient Preference in Adulthood. *Nutrients*; 11(1):96. doi: 10.3390/nu11010096.
15. Carlson, B. M. (2019). Embriología Humana Y Biología del Desarrollo. Elsevier.
16. Capozzi ME, D'Alessio DA, Campbell JE (2022) The past, present, and future physiology and pharmacology of glucagon. *Cell Metab*; 34(11):1654-1674. doi: 10.1016/j.cmet.2022.10.001.
17. Chamson-Reig A, Thyssen SM, Arany E, Hill DJ (2006). Altered pancreatic morphology in the offspring of pregnant rats given reduced dietary protein is time and gender specific. *J Endocrinol*; 191(1):83-92. doi: 10.1677/joe.1.06754.
18. Cleaver O, Dor Y (2012) Vascular instruction of pancreas development. *Development*; 139(16):2833-43. doi: 10.1242/dev.065953.
19. Cervantes-Rodríguez M, Martínez-Gómez M, Cuevas E, Nicolás L, Castelán F, Nathanielsz PW *et al.* (2014). Sugared water consumption by adult offspring of mothers fed a protein-restricted diet during pregnancy results in increased offspring adiposity: the second hit effect. *Br J Nutr*; 111(4):616-24. doi: 10.1017/S0007114513003000.

20. Dassaye R, Naidoo S, Cerf ME (2016). Transcription factor regulation of pancreatic organogenesis, differentiation and maturation. *Islets*; 8(1):13-34. doi: 10.1080/19382014.2015.1075687.
21. Del Zotto H, Borelli MI, Flores L, García ME, Gómez Dumm CL, Chicco A. K *et al.* (2004) Islet neogenesis: an apparent key component of long-term pancreas adaptation to increased insulin demand. *J Endocrinol*; 183(2):321-30. doi: 10.1677/joe.1.05792.
22. Dezaki K, Yada T (2022) Status of ghrelin as an islet hormone and paracrine/autocrine regulator of insulin secretion. *Peptides*; 148:170681. doi: 10.1016/j.peptides.2021.170681.
23. Dolenšek J, Rupnik MS, Stožer A (2015). Structural similarities and differences between the human and the mouse pancreas. *Islets*; 7(1):e1024405. doi: 10.1080/19382014.2015.1024405
24. Dupas J, Feray A, Goanvec C, Guernec A, Samson N, Bougaran P *et al.* (2017) Metabolic Syndrome and Hypertension Resulting from Fructose Enriched Diet in Wistar Rats. *Biomed Res Int*; 2017:2494067. doi: 10.1155/2017/2494067.
25. Franzago M, Fraticelli F, Stuppia L, Vitacolonna E (2019) Nutrigenetics, epigenetics and gestational diabetes: consequences in mother and child. *Epigenetics*; 14(3):215-235. doi: 10.1080/15592294.2019.1582277.
26. Gray SM, Page LC, Tong J (2019). Ghrelin regulation of glucose metabolism. *J Neuroendocrinol*; 31(7):e12705. doi: 10.1111/jne.12705.
27. Gittes GK (2009). Developmental biology of the pancreas: a comprehensive review. *Dev Biol*; 326(1):4-35. doi: 10.1016/j.ydbio.2008.10.024.
28. Henry BM, Skinningsrud B, Saganiak K, Pękala PA, Walocha JA, Tomaszewski KA (2018). Development of the human pancreas and its vasculature - An integrated review covering anatomical, embryological, histological, and molecular aspects. *Ann Anat*; 221:115-124. doi: 10.1016/j.aanat.2018.09.008.
29. Huaynates OJ, Espinoza BJ, López-Torres B, Rodríguez GA, Caro MC, Rodríguez, GJ (2016). Relación entre la Glucemia Maternal y Fetal y el Páncreas Endocrino Fetal en Alpacas. *Rev Investig Vet Perú*; 27(1):17-23. doi.org/10.15381/rivep.v27i1.11463.

30. Johns EC, Denison FC, Reynolds RM (2020). The impact of maternal obesity in pregnancy on placental glucocorticoid and macronutrient transport and metabolism. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*; 1866(2):165374. doi: 10.1016/j.bbadis.2018.12.025.
31. Langley-Evans SC (2015). Nutrition in early life and the programming of adult disease: a review. *J Hum Nutr Diet*; 28(Suppl 1):1-14. doi: 10.1111/jhn.12212.
32. Larsen HL, Grapin-Botton A (2017). The molecular and morphogenetic basis of pancreas organogenesis. *Semin Cell Dev Biol*; 66:51-68. doi: 10.1016/j.semcdb.2017.01.005.
33. Larsson H, Ahrén B (1999). Insulin resistant subjects lack islet adaptation to short-term dexamethasone-induced reduction in insulin sensitivity. *Diabetologia*; 42(8):936-43. doi: 10.1007/s001250051251.
34. Latarjet M, Ruiz Liard A (2004). Pancreas “En”Anatomía Humana. Ed Panamericana. 2a edición, tomo 2. pp. 1410-1422.
35. Lechner A, Habener JF (2003). Stem/progenitor cells derived from adult tissues: potential for the treatment of diabetes mellitus. *Am J Physiol Endocrinol Meta*; 284(2):E259-66. doi: 10.1152/ajpendo.00393.2002.
36. Longuet C, Sinclair EM, Maida A, Baggio LL, Maziarz M, Charron MJ *et al* (2008). The glucagon receptor is required for the adaptive metabolic response to fasting. *Cell Metab*; 8(5):359-71. doi: 10.1016/j.cmet.2008.09.008.
37. Ludidi A, Baloyi MC, Khathi A, Sibiyah NH, Ngubane PS (2019). The effects of *Momordica balsamina* methanolic extract on haematological function in streptozotocin-induced diabetic rats: Effects on selected markers. *Biomed Pharmacother*; 116:108925. doi: 10.1016/j.biopha.2019.108925.
38. Mataix, V.J. 2009. Nutrición y Alimentación Humana. 2a Edición. Ed. Ergon, España
39. Mehta V, Hopson EP, Smadi Y, Patel BS, Horvath K, Mehta D (2022). Development of the human pancreas and its exocrine function. *Front. Pediatr*; 10: doi.org/10.3389/fped.2022.909648.
40. Miguel MP, Pereira OL, Silveira PP, Meaney JM (2019). Early environmental influences on the development of children's brain structure and function. *Dev Med Child Neurol*; 61(10):1127-1133. doi: 10.1111/dmcn.14182.

41. Moullé VS and Parnet P (2019). Effects of Nutrient Intake during Pregnancy and Lactation on the Endocrine Pancreas of the Offspring. *Nutrients*; 11(11):2708. doi: 10.3390/nu11112708.
42. Murakami T, Fujita T (1992). Microcirculation of the rat pancreas, with special reference to the insulo-acinar portal and insulo-venous drainage systems: a further scanning electron microscope study of corrosion casts. *Arch Histol Cytol*; 55(5):453-76. doi: 10.1679/aohc.55.453.
43. Nieuwenhuizen AG, Schuiling GA, Moes H, Koiter TR (1997). Role of increased insulin demand in the adaptation of the endocrine pancreas to pregnancy. *Acta Physiol Scand*; 159(4):303-12. doi: 10.1046/j.1365-201X.1997.d01-1872.x.
44. Olvera-Granados CP, Leo-Amador GE, Hernández-Montiel HL (2008). Páncreas y células beta: mecanismos de diferenciación, morfogénesis y especificación celular endocrina. ¿Regeneración?. *Boletín médico del Hospital Infantil de México*; 65(4): 306-324.
45. O'Hara SE, Gembus KM, Nicholas LM (2021). Understanding the Long-Lasting Effects of Fetal Nutrient Restriction versus Exposure to an Obesogenic Diet on Islet-Cell Mass and Function. *Metabolites*; 11(8):514. doi: 10.3390/metabo11080514.
46. Öztürk HNO, Türker PF (2021). Fetal programming: could intrauterin life affect health status in adulthood?. *Obstet Gynecol Sci*; 64(6):473-483. doi: 10.5468/ogs.21154.
47. Pan FC, Brissova M. (2014). Pancreas development in humans. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*; 21(2):77-82. doi: 10.1097/MED.0000000000000047.
48. Puri S, Hebrok M.(2010) Cellular plasticity within the pancreas--lessons learned from development. *Dev Cell*; 18(3):342-56. doi: 10.1016/j.devcel.2010.02.005.
49. Rahier J, Goebbels RM, Henquin JC (1983). Cellular composition of the human diabetic pancreas. *Diabetologia*; 24(5):366-71. doi: 10.1007/BF00251826.
50. Ramírez-Domínguez M (2016). Historical Background of Pancreatic Islet Isolation. *Adv Exp Med Biol*; 938:1-9. doi: 10.1007/978-3-319-39824-2_1.
51. Ramírez-Vélez R (2012). Programación Fetal in utero y su impacto en la salud del adulto. *Endocrinología y Nutrición*; 59(6): 383-393.
52. Reichert M, Rustgi KA (2011). Pancreatic ductal cells in development, regeneration, and neoplasia. *J Clin Invest*; 121(12):4572-4578. <https://doi.org/10.1172/JCI57131>.

53. Reusens B, Remacle C (2006). Programming of the endocrine pancreas by the early nutritional environment. *Int J Biochem Cell Biol*; 38(5-6):913-22. doi: 10.1016/j.biocel.2005.10.012.
54. Rinaldi J C, Santos SA, Colombelli K T, Birch L, Prins G S, Justulin L A *et al* (2018). Maternal protein malnutrition: effects on prostate development and adult disease. *J Dev Orig Health Dis*; 9(4):361-372. doi: 10.1017/S2040174418000168.
55. Rodríguez-Burelo MR, Avalos-García. I, López-Ramón C (2014). Consumo de bebidas de alto contenido calórico en México: un reto para la salud pública. *Salud en Tabasco*; 20(1):28-33.
56. Rodríguez Escobar G (2018). *Alimentación y Nutrición Aplicada*. 1ª. Edición. Editorial Universidad del Bosque. Bogotá Colombia.
57. Rojas J, Bermudez V, Palmar J, Martínez MS, Olivar LC, Nava M, *et al* (2018). Pancreatic Beta Cell Death: Novel Potential Mechanisms in Diabetes Therapy. *J Diabetes Res*; 19; :9601801. doi: 10.1155/2018/9601801.
58. Ryznar JR, Phibbs L, Van Winkle JL (2021). Epigenetic Modifications at the Center of the Barker Hypothesis and Their Transgenerational Implications. *Int J Environ Res Public Health*; 18(23):12728. doi: 10.3390/ijerph182312728.
59. Sakamuri A, Pitla S, Putcha UK, Jayapal S, Pothana S, Vadakattu SS, *et al* (2016) Transient Decrease in Circulatory Testosterone and Homocysteine Precedes the Development of Metabolic Syndrome Features in Fructose-Fed Sprague Dawley Rats. *J Nutr Metab*; 2016:7510840. doi: 10.1155/2016/7510840.
60. Sánchez-Muniz FJ, Gesteiro E, Espárrago Rodilla M, Rodríguez Bernal B, Bastida S (2013). Maternal nutrition during pregnancy conditions the fetal pancreas development, hormonal status and diabetes mellitus and metabolic syndrome biomarkers at birth. *Nutr Hosp*; 28(2):250-74. doi: 10.3305/nh.2013.28.2.6307.
61. Secretaria de Salud, INSP, INEGI (2018). Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2018. Presentación de Resultados [Recuperado el 18 de diciembre del 2022 en [Encuesta Nacional de Salud y Nutrición \(ENSANUT\) 2018. Presentación de resultados \(insp.mx\)](#)]
62. [Slack JM \(1995\). Developmental biology of the pancreas. *Development*; 121\(6\):1569–1580.](#) doi: 10.1242/dev.121.6.1569.

63. Steiner DJ, Kim A, Miller K, Hara M (2010). Pancreatic islet plasticity: interspecies comparison of islet architecture and composition. *Islets*; 2(3):135-145. doi: 10.4161/isl.2.3.11815.
64. Svendsen B, Holst JJ (2021). Paracrine regulation of somatostatin secretion by insulin and glucagon in mouse pancreatic islets. *Diabetologia*; 64(1):142-151. doi: 10.1007/s00125-020-05288-0.
65. Theys N, Ahn MT, Bouckennooghe T, Reusens B, Remacle C. (2011) Maternal malnutrition programs pancreatic islet mitochondrial dysfunction in the adult offspring. *J Nutr Biochem*; 22(10):985-94. doi: 10.1016/j.jnutbio.2010.08.015.
66. Tokarz VL, MacDonald PE, Klip A (2018). The cell biology of systemic insulin function. *J Cell Biol*; 217(7):2273-2289. doi: 10.1083/jcb.201802095.
67. Treuting PM, Clifford CB, Sellers RS, Brayton CF (2012). Of mice and microflora: considerations for genetically engineered mice. *Vet Pathol*; 49(1):44-63. doi: 10.1177/0300985811431446.
68. Vickers MH, Clayton ZE, Yap C, Sloboda DM (2011). Maternal fructose intake during pregnancy and lactation alters placental growth and leads to sex-specific changes in fetal and neonatal endocrine function. *Endocrinology*; 152(4):1378-87. doi: 10.1210/en.2010-1093.
69. Vrachnis N, Antonakopoulos N, Iliodromiti Z, Dafopoulos K, Siristatidis C, Pappa KI *et al* (2012). Impact of maternal diabetes on epigenetic modifications leading to diseases in the offspring. *Exp Diabetes Res*; 2012:538474. doi: 10.1155/2012/538474.
70. Walker JT, Saunders DC, Brissova M, Powers AC (2021) The Human Islet: Mini-Organ With Mega-Impact. *Endocr Rev*;42(5):605-657. doi: 10.1210/endrev/bnab010.
71. Watanabe T, Yaegashi H, Koizumi M, Toyota T, Takahashi T (1997). The lobular architecture of the normal human pancreas: a computer-assisted three-dimensional reconstruction study. *Pancreas*; 15(1):48-52. doi: 10.1097/00006676-199707000-00007.
72. Westermark P, Andersson A, Westermark GT (2011). Islet amyloid polypeptide, islet amyloid, and diabetes mellitus. *Physiol Rev*; 91(3):795-826. doi: 10.1152/physrev.00042.2009.
73. Wu G, Bazer FW, Cudd TA, Meininger CJ, Spencer TE (2004). Maternal nutrition and fetal

- development. *J Nut*; 134(9):2169-72. doi: 10.1093/jn/134.9.2169.
74. Yu XX, Xu CR (2020). Understanding generation and regeneration of pancreatic β cells from a single-cell perspective. *Development*; 147(7):dev179051. doi: 10.1242/dev.179051.
75. Zambrano E, Martínez-Samayoa PM, Rodríguez-González GL, Nathanielsz PW (2010). Dietary intervention prior to pregnancy reverses metabolic programming in male offspring of obese rats. *J Physiol*; 588(Pt 10):1791-9. doi: 10.1113/jphysiol.2010.190033.
76. Zhang GF, Jensen MV, Gray SM, El K, Wang Y, Lu D *et al* (2021). Reductive TCA cycle metabolism fuels glutamine- and glucose-stimulated insulin secretion. *Cell Metab*; 33(4):804-817.e5. doi: 10.1016/j.cmet.2020.11.020.
77. Zelko NI, Zhu J, Roman J (2019). Maternal undernutrition during pregnancy alters the epigenetic landscape and the expression of endothelial function genes in male progeny. *Nutr Res*. 61:53-63. doi: 10.1016/j.nutres.2018.10.005.

11. GLOSARIO DE TERMINOS

1. **Ácidos Grasos:** Ácidos orgánicos que se combinan con el glicerol para formar grasas.
2. **Alimento:** Producto natural o elaborado susceptible de ser ingerido y digerido, cuyas características lo hacen apto y agradable al consumo, constituido por una mezcla de nutrientes que cumplen determinadas funciones en el organismo.
3. **Alimentación:** Proceso consciente y voluntario que consiste en el acto de ingerir alimentos para satisfacer la necesidad de comer.
4. **Alimentación Saludable:** Es aquella que aporta todos los nutrientes esenciales y la energía que cada persona necesita para mantenerse sano. Se denomina también alimentación equilibrada.
5. **Aminoácido:** Compuesto orgánico que constituye la molécula de proteína. Existen aminoácidos esenciales y no esenciales. Los esenciales deben ser aportados necesariamente por la alimentación diaria. Los no esenciales son sintetizados en el organismo.
6. **Anemia Nutricional:** Condición originada por una dieta pobre en hierro, ácido fólico o vitamina B12. También puede ser causada por infestación parasitaria. Produce debilidad, cansancio y disminuye la resistencia a las infecciones.
7. **Colesterol:** Es una grasa o lípido que puede ser sintetizado por el organismo, necesario para la producción de hormonas, para el metabolismo celular y otros procesos vitales, También está presente en los alimentos de origen animal. Un consumo excesivo de grasas saturadas o colesterol aumenta los niveles de colesterol sanguíneo, el que representa un factor de riesgo para las enfermedades cardiovasculares.
8. **Desnutrición:** Severo déficit de peso causado por una ingesta alimentaria insuficiente y enfermedades infecciosas frecuentes. Disminuye las defensas del organismo y aumenta la mortalidad. En el niño produce un retraso del crecimiento y desarrollo psicomotor. En el escolar produce disminución del rendimiento escolar.
9. **Diabetes:** Enfermedad crónica (para toda la vida) caracterizada por una alta concentración de glucosa o azúcar en la sangre. Se debe a que el organismo no produce o no puede utilizar la insulina, hormona secretada por el páncreas, necesaria para transformar la glucosa de los alimentos en energía.

10. Dieta: Mezcla de alimentos sólidos y líquidos que un individuo o grupo consume. Su composición depende de la disponibilidad de los alimentos, su costo, los hábitos alimentarios y el valor cultural de los alimentos.
11. Digestion: Proceso mediante el cual los nutrientes de los alimentos se convierten en elementos básicos que pueden ser utilizados por el organismo.
12. Dislipidemia: Alteración en el metabolismo de los lípidos, aumentando como consecuencia las concentraciones de lipoproteínas (HDL, LDL, VLDL) y triglicéridos.
13. Energía: La energía alimentaria proviene fundamentalmente de la oxidación de los hidratos de carbono y de las grasas y en menor proporción de las proteínas. La energía proveniente de los alimentos se expresa en kilocalorías (kcal).
14. Enfermedad: Alteración o pérdida del estado de salud de una persona, de duración breve o prolongada, que en muchos casos puede ser prevenida o evitada con buenos hábitos de alimentación, higiene y actividad física.
15. Enfermedades Cardiovasculares: Enfermedad que afectan al corazón y los vasos sanguíneos. Las más conocidas son la aterosclerosis, el infarto al corazón y las enfermedades cerebrovasculares.
16. Estado Nutricional: condición del organismo que resulta de la relación entre las necesidades nutritivas individuales y la ingestión, absorción y utilización de los nutrientes contenidos en los alimentos.
17. GastrinA: Hormona polipeptídica secretada por la sección del antro del estomago, estimula la secreción de ácido clorhídrico, por lo cual está relacionada con el hambre y el vaciamiento gástrico.
18. Grasas O Lípidos: Nutrientes que proporcionan energía al organismo y sirven de transporte a las vitaminas liposolubles. Los aceites vegetales y las grasas de origen marino aportan ácidos grasos esenciales para el crecimiento, el desarrollo del cerebro, la visión y la prevención de las enfermedades cardiovasculares.
19. Glicemia: Concentración de glucosa o azúcar en la sangre.
20. Glucoquinasa: Enzima que fosforila la glucosa, por lo cual participa en la glucólisis que es la principal ruta de obtención de energía.

21. Glucógeno: Polisacárido conocido por su cualidad de ser una reserva energética, es sintetizado cuando la glucosa entra en el organismo gracias a la intervención de la insulina, mientras que es degradado por acción del glucagón.
22. Glucagon: El glucagon es un péptido secretado por las células α de los islotes de Langerhans y tiene un efecto opuesto al de la insulina, es decir eleva las concentraciones de glucosa cuando el organismo lo necesita. El glucagon degrada el glucógeno contenido en los hepatocitos aumentando la actividad de la fosforilasa por vía del AIMP cíclico. El mecanismo de regulación del glucógeno obedece a las concentraciones de glucosa, así cuando la glucosa se encuentra disminuida se secreta en mayor cantidad.
23. Hábitos Alimentarios: Conjunto de costumbres que condicionan la forma como los individuos o grupos seleccionan, preparan y consumen los alimentos, influidas por la disponibilidad de éstos, el nivel de educación alimentaria y el acceso a los mismos.
24. Hidratos de Carbono: Nutrientes que aportan principalmente energía, incluyen los azúcares, almidones y la fibra dietética.
25. Insulina: La insulina es una molécula proteica pequeña compuesta por dos cadenas polipeptídicas, la cadena A formada por 21 aminoácidos y la B por 30 aminoácidos, unidas por puentes disulfuro. Se sintetiza en las células β en forma de preproinsulina que es una única cadena que posteriormente se une con otra por medio de puentes disulfuro formando proinsulina, que es la insulina inactiva. Para la activación de la insulina una secuencia de aminoácidos es separada por medio de enzimas de la proinsulina. Las funciones de esta hormona son muy variadas, entre ellas se encuentran: 1) la estimulación del transporte de glucosa a través de la membrana de las células; 2) favorece la síntesis de glucógeno, proteínas y ácidos grasos en los músculos, tejido adiposo e hígado, 3) permite la expresión de genes que regulan cascadas de señalización en diversos tejidos.
26. Jugo Pancreático: Secreción exocrina del páncreas por medio de los acinos, compuesta de agua, sales, bicarbonato de sodio y enzimas como la tripsina y la amilasa pancreática.
27. Polipéptido pancreático: Hormona secretada por las células PP de la cual aún se desconocen las funciones.

28. Necesidades Nutricionales: Cantidades de energía y nutrientes esenciales que cada persona requiere para lograr que su organismo se mantenga sano y pueda desarrollar sus variadas y complejas funciones.
29. Nutrición: Proceso involuntario, autónomo, de la utilización de los nutrientes en el organismo para convertirse en energía y cumplir sus funciones vitales.
30. Nutrientes: Sustancias químicas contenidas en los alimentos que se necesitan para el funcionamiento normal del organismo. Los seis principales tipos de nutrientes son: proteínas, hidratos de carbono, grasas, minerales, vitaminas y agua.
31. Nutriente Esencial: Nutriente que no puede ser producido por el organismo y debe ser aportado por la alimentación.
32. Obesidad: Enfermedad caracterizada por una cantidad excesiva de grasa corporal o tejido adiposo con relación a la masa corporal.
33. Paracrina: Tipo de comunicación celular en la cual la secreción química de una célula tiene efecto sobre otra que se encuentre cerca.
34. Peroxisoma: Organelos de las células eucariotas en forma de vesicular que tienen la función de secretar enzimas como catalasas y oxidasas que van a tener función en la detoxificación celular.
35. Secretina: Hormona gastrointestinal, liberada en el duodeno cuando ácido proveniente del estómago llega ahí; su función es estimular la secreción del jugo pancreático.
36. Somatostatina: Hormona secretada por las células delta de los islotes de Langerhans, y cumple acciones paracrinas, modulando la secreción de las hormonas pancreáticas.