

Secreción pancreática en ratas tratadas con prostaglandina E₁ intraaórtica

A. García-Casarrubios, I. Carbonell, V. Alonso de Armiño e I. Frasquet

Departamento de Fisiología Animal
Facultad de Farmacia
Blasco Ibáñez, 13
Valencia-10

(Recibido el 7 de enero de 1982)

A. GARCIA-CASARRUBIOS, I. CARBONELL, V. ALONSO DE ARMIÑO and I. FRASQUET. *Pancreatic Secretion in Rats Treated with Prostaglandins E₁ Intra-aortic*. Rev. esp. Fisiol., 39, 77-82. 1983.

The effects from one dose of PGE₁ on the endocrine pancreatic secretions have been studied in rat. The dose is injected i.a. very near the pancreas in the abdominal aorta at the level of the caeliac artery. Glycemia, insulinemia and glucagonemia are studied after i.v. glucose injection in: a) normal rats; b) rats free from their endogenous rate of PGs by previous treatment with indomethacin i.p. and c) with an excessive rate of PGE₁. The treatment with PGE₁ produces an inhibitory effect on the insulinic response to glucose, as well as hyperglycemia and hyperglucagonemia. In the cases without the endogenous rate of PGs the insulinic secretion as a response to glucose is greatly improved.

Desde 1968, en que BRESSLER *et al.* (3) observaron que las prostaglandinas (PGs) influían sobre la secreción de insulina, se han realizado numerosos trabajos, tanto *in vitro* como *in vivo*, tratando de averiguar la función que desempeñan estas sustancias en la regulación glucémica.

Las PGs de la serie E, en particular la PGE₁, se muestran como las más activas a nivel del páncreas, y generalmente parecen inhibir la secreción de insulina *in vivo* (7, 8), mientras que la incrementan *in vitro* (4, 6).

No se conocen datos sobre el efecto que una dosis única de PGE₁ pudiera tener sobre las secreciones pancreáticas, por ello se ha creído conveniente administrar

la PGE₁ intra-arterialmente en el lugar accesible más cercano posible al páncreas con el fin de observar si la administración directa de PGs inhibe la secreción de insulina tal y como parece ocurrir en la infusión venosa.

Material y métodos

Animales. Ratas Wistar, machos, 250-300 g, mantenidas en condiciones estándar y distribuidas en tres grupos: 1.º) controles; 2.º) tratadas con una dosis única intra-aórtica (100 µg/kg) de PGE₁ (Sigma) disuelta según la técnica de BARLET *et al.* (2); y 3.º) pretratadas con una do-

sis (30 mg/kg) de Indometacina (Liade) preparada según la técnica de AFONSO *et al.* (1) y administrada intraperitonealmente 90 minutos antes de la carga de glucosa; esta dosis inhibe totalmente la síntesis endógena de PGs (9).

Técnica. Ayuno previo de 16 horas (agua *ad libitum*). Anestesia con una dosis (40 mg/kg) i.p. de Nembutal (Abbott) al 1 %. Canalización de una yugular mediante cánula intravenosa (i.v.) (Medicut), que se mantiene *in situ* a lo largo del experimento. Laparatomía media subxifoidea. Disección parcial de la aorta abdominal y colocación de una ligadura simple, que se deja suelta, justo por encima del origen de la arteria mesentérica anterior. Colocación en la aorta, por encima de la ligadura, de un catéter i.v. de mariposa (25G)¹ provisto de cierre y que se mantiene *in situ*.

Extracción de sangre para determinaciones basales (dejándola gotear sobre un tubo de centrifuga desde la cánula en yugular). Administración, en la otra yugular, de una carga de glucosa (500 mg/kg) al 20 %. A los 3 minutos se inyecta en la aorta la dosis de PGE₁ necesaria (animales grupo 2.º) o el volumen correspondiente de suero fisiológico (animales grupos 1.º y 3.º). Desde unos momentos antes de la inyección hasta 3 ó 4 segundos después de ésta, se interrumpe el flujo normal de sangre a través de la aorta por tracción de la ligadura practicada, desviándose la circulación a través del tronco celiaco². A los 15, 30, 45 y 60 minutos de la administración de la glucosa se extraen muestras de sangre para las determinaciones de glucemia (mediante tiras reactivas Dextrostix y fotocolorímetro

de reflexión Eyetone (Ames)³ e insulinemia o glucagonemia (mediante R.I.A. Biodata-Serono, Glucagón e Insulin PGE kits, y contador gamma Picker Nuclear Autowell). En cada animal se determina la glucemia y una de las dos hormonas estudiadas.

Los resultados se expresan como la media la desviación estándar ($\bar{x} \pm SD$). El análisis de la significación estadística se realiza con el test de la t de Student mediante microprocesador (Commodore PET 2001). La tasa de desaparición de la glucosa (K_G) se calculó (5) como la pendiente de la recta de aproximación por mínimos cuadrados de los valores glucémicos obtenidos entre los 15 y 60 minutos de la carga de glucosa.

Resultados

Glucemias (tabla I). La carga de glucosa i.v. produce en los animales normales (grupo 1.º) un ascenso glucémico del 147 % a los 15 min, seguido de un descenso gradual ($K_G = 2,5$ mg/100 ml/min). A los 60 min la glucemia permanece todavía un 43 % por encima del valor basal. El tratamiento con PGE₁ (grupo 2.º) produce a los 45 min un incremento glucémico similar al obtenido en los controles, pero el descenso posterior es mucho más lento ($K_G = 0,98$ mg/100 ml/min), quedando, a los 60 min, la glucemia un 152 % por encima del valor basal. Los animales desprovistos de su tasa endógena de PGs (grupo 3.º) presentan hipoglucemia basal y en ellos la carga de glucosa produce un pico glucémico a los 15 min de intensidad normal, seguido de un retorno acelerado a sus valores basales ($K_G = 3,5$ mg/100 ml/min).

¹ El catéter se une directamente con el cierre, haciendo desaparecer el tubo de conexión.

² Este hecho se comprobó mediante inyección de una solución de azul de metileno en las mismas condiciones experimentales.

³ Este método permite obtener glucemias casi instantáneas y con sólo una gota de sangre, pudiendo seguir la evolución del animal a lo largo de toda la experiencia.

Tabla I. Glucemias (mg/100 ml) obtenidas en los distintos grupos tras la carga de glucosa intravenosa
Entre paréntesis número de experimentos.

Grupo	Tiempo (minutos)				
	0	15	30	45	60
Controles	95 ± 10 (8)	235 ± 34 (6)	185 ± 26 (5)	156 ± 32 (7)	136 ± 28 (7)
PGE ₁	91 ± 12 (10) P > 0,05	264 ± 15 (10) P < 0,05	258 ± 34 (10) P < 0,01	236 ± 37 (8) P < 0,001	229 ± 35 (8) P < 0,001
Indometacina	64 ± 11 (6) P < 0,001	202 ± 36 (7) P > 0,05	144 ± 32 (6) P < 0,05	88 ± 31 (6) P < 0,01	61 ± 29 (7) P < 0,001

Tabla II. Insulinemias (μIU/ml) obtenidas en los distintos grupos tras la carga de glucosa intravenosa
Entre paréntesis número de experimentos.

Grupo	Tiempo (minutos)				
	0	15	30	45	60
Controles	38 ± 10 (13)	62 ± 12 (6)	70 ± 13 (5)	53 ± 19 (5)	41 ± 5 (6)
PGE ₁	35 ± 7 (13) P > 0,05	37 ± 8 (6) P < 0,01	39 ± 10 (6) P < 0,01	33 ± 4 (7) P < 0,05	32 ± 7 (6) P < 0,05
Indometacina	35 ± 13 (11) P > 0,05	92 ± 11 (6) P < 0,01	141 ± 6 (5) P < 0,001	46 ± 5 (5) P > 0,05	32 ± 5 (5) P < 0,05

Tabla III. Glucagonemias (pg/ml) obtenidas en los distintos grupos tras la carga de glucosa intravenosa
Entre paréntesis número de experimentos.

Grupo	Tiempo (minutos)				
	0	15	30	45	60
Controles	193 ± 42 (8)	193 ± 79 (8)	166 ± 60 (9)	179 ± 59 (10)	177 ± 39 (8)
PGE ₁	193 ± 42 (8) P > 0,05	739 ± 199 (5) P < 0,001	684 ± 179 (6) P < 0,001	716 ± 203 (6) P < 0,001	702 ± 210 (6) P < 0,001
Indometacina	153 ± 47 (10) P > 0,05	194 ± 63 (10) P > 0,05	170 ± 48 (10) P > 0,05	136 ± 16 (5) P > 0,05	217 ± 107 (5) P > 0,05

Insulinemias (tabla II). En los animales control (grupo 1.º) el estímulo glucosado provoca un incremento en la secreción de insulina que alcanza su valor máximo (84 %) a los 30 min y desciende después, alcanzando los valores basales

a los 60 min. El aporte exógeno de PGE₁ (grupo 2.º) inhibe totalmente la respuesta insulínica a la glucosa. En ausencia de PGs endógenas (grupo 3.º) no se altera la insulinemia basal, y la carga de glucosa provoca una hiper-respuesta insulínica

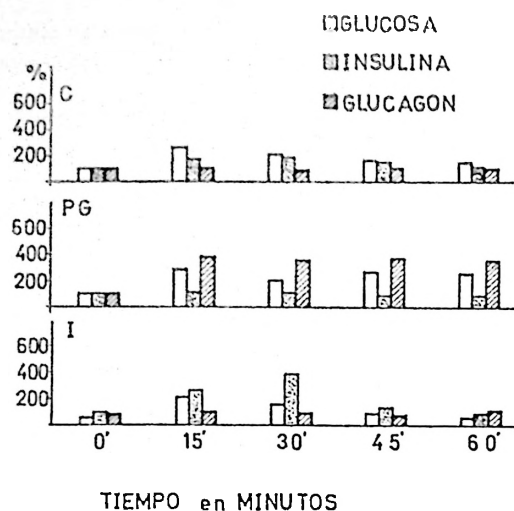


Fig. 1. Resumen de los resultados (en % respecto valores basales) en los tres grupos de trabajo.

C: controles. PG: tratados con PGE_1 . I: pre-tratados con indometacina.

con pico del 303 % a los 30 min y recuperación de los valores basales al final de la experiencia.

Glucagonemias (tabla III). En los grupos 1.º y 3.º no se ve modificada por la glucosa, la glucagonemia basal. En el grupo 2.º, la administración de PGE_1 produce un incremento del orden del 250 % en la tasa plasmática de glucagón a lo largo de toda la experiencia.

Discusión

En las condiciones experimentales de este trabajo, la administración intra-arterial de PGE_1 altera las respuestas pancreáticas a la carga de glucosa i.v., produciendo una inhibición total de la respuesta insulínica, lo que lógicamente conduce a una disminución en el ritmo de

desaparición de la glucosa plasmática y un incremento notable de la glucagonemia, que se mantiene elevada a pesar de coexistir con hiperglucemia. Estos datos sugieren que la PGE_1 insensibiliza a las células alfa y beta pancreáticas frente a la glucosa. Las células responden como si en vez de hiperglucemia existiera una intensa hipoglucemia.

Por otra parte, la privación prostaglandínica parece incrementar notablemente la sensibilidad de las células beta a la glucosa. La hipersecreción de insulina acelera el ritmo de desaparición de la glucosa sanguínea, aunque las hipoglucemias (basal y final) que se obtienen parecen insuficientes para desencadenar un aumento de la secreción de glucagón.

En consecuencia, cabría atribuir a las PGs endógenas una función moderadora en las respuestas pancreáticas a la glucosa, que impediría los cambios bruscos en los niveles glucémicos.

Resumen

Se estudian los efectos que sobre la glucemia y secreciones pancreáticas endocrinas produce una dosis de PGE_1 administrada intra-arterialmente en un punto próximo al páncreas (aorta abdominal a nivel del tronco celiaco).

Se estudia la glucemia, insulinemia y glucagonemia tras una carga i.v. de glucosa en: a) ratas normales; b) desprovistas de su tasa endógena de PGs por tratamiento con indometacina; y, c) con un exceso de PGE_1 . El tratamiento con PGE_1 inhibe la respuesta insulínica a la glucosa y produce hiperglucemia e hiperglucagonemia sostenidas. En ausencia de PGs, se exalta la secreción de insulina en respuesta a la glucosa.

Bibliografía

1. AFONSO, S., BANDOW, G. T. y ROWE, G. G.: *J. Physiol.*, **241**, 299-308, 1974.
2. BARTLET, A. L.: *Br. J. Pharmac.*, **51**, 549-558, 1974.

3. BRESSLER, R., VARGAS-CORDÓN, M. y LEBOVITZ, H. E.: *Diabetes*, 17, 617-624, 1968.
4. JOHNSON, M. y RAMWELL, P. W.: *Adv. Biosci.*, 9, 205-212, 1973.
5. LERNER, R. L. y PORTE, D. Jr.: *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 33, 409-417, 1971.
6. PEK, S.: *Diabetes*, 27, 801-809, 1978.
7. ROBERTSON, R. P., GAVARESKEY, J. D. y PORTE, D. Jr.: *J. Clin. Invest.*, 54, 310-315, 1974.
8. SACCA, L., PÉREZ, G., RENGÓ, F., PASCUCI, I. y CONDORELLI, M.: *Acta Endocrinol.*, 79, 266-274, 1975.
9. WHITTLE, B. J. R.: *Br. J. Pharmac.*, 60, 455-460, 1977.

