

Efecto de la estreptozotocina a nivel pre-receptor, receptor y post-receptor de insulina en adipocitos de rata

P. Mayor* y C. Calle

Departamento de Bioquímica
Facultad de Medicina
Universidad Complutense
28040 Madrid (España)

(Recibido el 17 de noviembre de 1986)

P. MAYOR and C. CALLE. *Pre-binding, Binding and Post-Binding Events of Insulin in Isolated Adipocytes from Streptozotocin-Diabetic Rats*. Rev. esp. Fisiol., 43 (4), 445-454, 1987.

The relationship among plasma insulin disappearance, insulin binding to specific receptors in fat cells and antilipolytic insulin activity in streptozotocin-diabetic rats has been studied. Male Wistar rats were injected streptozotocin (65 mg/kg body weight) or saline by cardiac puncture. Decreased insulin levels and increased insulin degradation together with an increase in insulin binding were found in diabetic rats. The increase in insulin binding was related to an increase in the number of insulin receptors rather than to a change in receptor affinity. These findings at the pre-receptor and receptor levels could be correlated with an increase in antilipolytic insulin activity. However our results suggest that the mechanism for insulin action occurred through a potentiation of the norepinephrine lipolytic activity.

Key words: Streptozotocin-diabetes, Insulin, Adipocyte, Receptor, Glycerol.

En ratas diabéticas por estreptozotocina, la unión de la insulina a sus receptores ha sido estudiada en distintos órganos y tejidos, siendo los resultados ampliamente contradictorios. Así, se ha detectado incremento en la unión en hepatocitos (3, 6, 36), membranas hepáticas (1, 8, 11, 42), adipocitos (21, 22, 33, 44) y membranas de células de riñón (32), mientras que otros autores detectan disminución en la unión de la insulina a sus receptores en adipocitos (43) o no observan alteraciones en la unión en adipocitos (2) ni en homogenados de cerebro de rata (31).

También la actividad biológica de la insulina en distintos tipos celulares de ratas diabéticas por estreptozotocina, presenta amplia controversia, de tal forma que mientras en hepatocitos unos autores detectan aumento en la sensibilidad a la insulina, en el proceso de captación de aminoácidos (6), otros observan disminución (35, 36). En adipocitos se ha descrito un descenso en la sensibilidad a la insulina, tanto en el proceso de oxidación de glucosa (21, 22) como de transporte de glucosa (20, 22, 35, 44) y lipogénesis (30). Finalmente, en fragmentos de tejido adiposo se ha detectado disminución en la utilización de glucosa (26).

Debido a la contradicción entre los da-

* A quien debe dirigirse la correspondencia..

tos existentes a nivel de unión y de actividad biológica de la insulina en tejido adiposo, y a la no existencia de datos de degradación de esta hormona en suero de animales diabéticos por estreptozotocina, que permita correlacionarlos con las posibles modificaciones a nivel de unión y de acción biológica, el presente trabajo, estudia la diabetes inducida por estreptozotocina en la rata, relacionando las alteraciones producidas en los niveles circulantes de insulina y de su degradación en suero (nivel al que denominamos pre-receptor), con la unión de la hormona a sus receptores específicos en adipocitos (nivel receptor) y con su actividad antilipolítica en adipocitos (nivel post-receptor).

Material y Métodos

Se utilizaron ratas machos, Wistar, de 250-300 g de peso, alimentadas *ad libitum*, a las que se inyectó por vía intracardíaca y de una sola vez, estreptozotocina (Sigma) a la concentración de 65 mg/kg de peso, disuelta en NaCl 0,9% en el momento de su administración. A los animales control se les inyectó sólo el medio. Los animales fueron mantenidos durante 7 (7-ST) ó 15 días (15-ST) después del tratamiento y, posteriormente, fueron decapitados sin anestesia. Se recogió la sangre en dos tipos de tubos: uno para la separación de suero, y otro, con EDTA 10%, para la de plasma. Se guardaron a -70°C hasta el momento de su valoración. En el plasma se determinó la glucosa por un método comercial de glucosa-oxidasa y la insulina por RIA (19). En el suero, se valoró la insulina degradada por precipitación directa con ácido tricloro acético (TCA). Para ello, a 100 μl de suero se añadieron 50 μl de mono- I^{125} -insulina ($0,1-0,2 \times 10^{-9}\text{ M}$) y 200 μl de tampón Krebs-Hepes, pH 7,4, con glucosa (3,3 mM) y albúmina bovina (1%) (Fracción V de Sigma). A los controles se añadió 100 μl de tampón Krebs-

Hepes en lugar del suero. Los tubos fueron incubados a 37°C durante 0, 15, 30, 60 y 120 min. Una vez concluida la incubación, a cada muestra se añadió 350 μl de TCA al 20%. Se centrifugaron, se separó el sobrenadante del precipitado y se contaron en contador gamma. La hormona degradada se calculó como porcentaje de hormona degradada en el suero a la que se sustrajo el porcentaje debido a la degradación de hormona en las muestras libres de suero, consideradas como controles.

Marcaje de mono- I^{125} -insulina. — Se llevó a cabo según el método de FREY-CHET *et al.* (15), empleando NaI^{125} (Amersham), consiguiéndose una actividad específica de 200-300 $\mu\text{Ci}/\mu\text{g}$.

Obtención de los adipocitos. — El tejido epididimal procedente de los animales diabéticos y de los controles, en grupos de 6 animales por experimento, se digirió con collagenasa (Worthington Biochemicals Freehold, N. J.) a la concentración de 2 mg/ml en Krebs-bicarbonato, pH 7,4 durante 30 min a 37°C según el método de ROBBELL (34). Transcurrido este tiempo, las células se filtraron y se lavaron varias veces con tampón Krebs-bicarbonato para eliminar los restos de collagenasa. Para determinar el número de adipocitos se utilizó una cámara de Neubauer, y el método de DI GIROLAMO *et al.* (9), para la determinación del tamaño. La viabilidad celular se determinó por la exclusión con azul tripan (0,2%).

Estudios de unión. — Los adipocitos ($0,2-0,5 \times 10^6$ cel/ml) se incubaron en tampón Krebs-Hepes, pH 7,4, con glucosa (3,3 mM), albúmina bovina (1%), bacitracina (0,94 mM) (Sigma), con mono- I^{125} -insulina ($0,1-0,2 \times 10^{-9}\text{ M}$) y en ausencia o presencia de concentraciones crecientes de insulina «fría» ($0,25 \times 10^{-9} - 1,25 \times 10^{-7}\text{ M}$) (Novo Industrias Bagsvaerd. Dinamarca). Tras la incuba-

ción, los tubos se dispusieron inmediatamente en un baño de hielo. La separación de la hormona libre del complejo hormona-receptor se llevó a cabo mediante microcentrifugación inmediata de las muestras a través de ftalato de di-n-nonilo (17). Para ello se prepararon tubos Beckman de 0,5 ml con 0,1 ml de ftalato de di-n-nonilo a los que se añadió la mezcla de unión. Al centrifugar se observaron 3 capas: una superior de adipocitos conteniendo la hormona unida a sus receptores, una intermedia de ftalato de di-n-nonilo y una tercera capa o infranadante con el resto de la mezcla de incubación, que contenía la hormona libre. Se cortaron los tubos por la zona del aceite y las células con la hormona unida se transfirieron a otros tubos para su conteo en contador gamma. El infranadante se guardó a 4° C para estudios de degradación de la insulina durante el proceso de unión. Los resultados se expresaron en términos de «unión específica» a la que se sustrajo la «unión inespecífica», es decir, la no desplazable a altas concentraciones de insulina «fría» ($1,25 \times 10^{-7}$ M), y fueron normalizados para la concentración de 10^6 células.

Degradación de la insulina y de sus receptores específicos durante el proceso de unión. — En los infranadantes de los experimentos de unión, se valoró la degradación de la insulina por dos métodos: a) Precipitación directa con TCA al 20%, y b) Unión a nuevos adipocitos y posterior precipitación con TCA. La degradación del receptor de insulina se realizó preincubando los adipocitos a los que se añadió, posteriormente, hormona marcada y tampón Krebs-Hepes en las mismas proporciones y condiciones que en los experimentos de unión, midiéndose la degradación por precipitación con TCA.

Estudio de actividad biológica de la insulina. — Se estudió su actividad antilipolítica por producción de glicerol en el

medio de incubación de adipocitos ($0,2-0,5 \times 10^6$ cel/ml) en Krebs-Hepes a pH 7,4 sin glucosa, con bacitracina (0,94 mM) y con albúmina exenta de ácidos grasos (1%) en presencia o en ausencia de distintas concentraciones de insulina «fría» ($0,25 \times 10^{-10} - 0,125 \times 10^{-8}$ M) y en presencia o ausencia de norepinefrina (10^{-6} M). La incubación se llevó a cabo a 37° C durante 60 min. Una vez separadas las células por aspiración, se valoró el glicerol en el medio de incubación (25), siguiendo el método de LAMBERT y NEISH, con las modificaciones propuestas por KORN (24). Los resultados se expresan en nmol/ 10^5 cel/h de incubación.

Métodos estadísticos y representaciones gráficas utilizadas. — Todos los resultados están expresados como media $\pm$ error estándar. El tratamiento estadístico de los resultados se ha realizado utilizando el test de Student para muestras no apareadas. Para los estudios de unión, se emplearon curvas de desplazamiento y representaciones tipo SCATCHARD (38).

Resultados

Las ratas diabéticas por estreptozotocina presentaron una pérdida de peso del 16 y del 22% a los 7 y 15 días del tratamiento, respectivamente. El tamaño de los adipocitos también resultó disminuido (tabla I). A los 7 días de la inducción de la diabetes ya se observó una clara hiperglucemia e hipoinsulinemia, efectos que fueron más acusados a los 15 días (tabla II).

La degradación de la insulina sérica aumentó con el tiempo de incubación, así como con el tiempo de inducción de la diabetes (tabla III).

A nivel receptor, se estudió la unión de la insulina a sus receptores específicos en adipocitos. Las curvas de desplazamiento (fig. 1) muestran la existencia de un claro incremento en la unión respecto a contro-

Tabla I. Pérdida de peso y diámetro de los adipocitos de ratas controles y tratadas con estreptozotocina (65 mg/kg) y mantenidas durante 7 (7-ST) y 15 días (15-ST). (Media $\pm$ E.E.) n: número de experimentos.

	Control (C)	(7-ST)	(15-ST)
Pérdida peso vs control (%)	—	16	22
Diámetro adipocitos (μ m)	70 $\pm$ 0,1 (n = 430)	51 $\pm$ 0,05 (n = 340) (a)	46 $\pm$ 0,05 (n = 380) (a,b)

(a): $p < 0,05$ (7-ST) vs (C) y (15-ST) vs (C); (b): $p < 0,05$ (7-ST) vs (15-ST).

les, siendo las diferencias estadísticamente significativas entre ratas controles y diabéticas (C vs 7-ST y C vs 15-ST), aunque no entre ambos grupos de ratas diabéticas. Mediante la representación de Scatchard (fig. 2) se observó, también, un incremento estadísticamente significativo en la unión de la insulina a sus receptores específicos en ratas diabéticas respecto a controles, siendo menor el incremento en ratas (15-ST) que en ratas (7-ST), y no existiendo diferencias significativas entre ambos grupos.

El número de receptores/célula o capacidad resultó ser: Grupo Control = 121.000 $\pm$ 11.000, Grupo (7-ST) = 201.000 $\pm$ 28.000 ($p < 0,05$ vs control) y Grupo (15-ST) = 175.000 $\pm$ 27.000 ($p < 0,05$ vs control), lo que puso de manifiesto un incremento en el número de receptores en los adipocitos de ratas diabéticas, del 66% para ratas (7-ST), y del 44% para ratas (15-ST), respecto a controles. Las diferencias entre los dos gru-

pos de ratas diabéticas no fueron significativas.

Teniendo en cuenta el tamaño de los adipocitos, el número de receptores/unidad de superficie (μ^2) resultó ser: Grupo Control = 9,9, Grupo (7-ST) = 29,7 y Grupo (15-ST) = 28,6, lo que indicó un claro incremento para las ratas diabéticas respecto a controles. Sin embargo, las diferencias entre ambos grupos de ratas diabéticas no fueron significativas.

Se calculó también, la variación en la unión de la insulina a sus receptores en relación a una superficie de 10 cm^2 , refiriéndola a una concentración de insulina «fría» de $0,5 \times 10^{-8}$ M (equivalente al punto medio de la representación de Scatchard), obteniendo (pmol/10 cm^2): Grupo Control = 5,7 $\pm$ 0,34, Grupo (7-ST) = 16,7 $\pm$ 1,7 y Grupo (15-ST) = 17,3 $\pm$ 1,3, datos que apoyan los resultados anteriores.

Por cálculo geométrico, en las curvas de desplazamiento (fig. 1), se calculó la

Tabla II. Niveles séricos de glucosa e insulina en ratas controles y tratadas con estreptozotocina (65 mg/kg) y mantenidas durante 7 (7-ST) y 15 días (15-ST). (Media $\pm$ E.E.), n: número de experimentos realizados por duplicado.

	Control (C)	(7-ST)	(15-ST)
Glucosa (mg/100 ml)	112 $\pm$ 1,2 (n = 33)	469 $\pm$ 10 (n = 27) (a)	492 $\pm$ 6 (n = 20) (a)
Insulina (ng/ml)	1,0 $\pm$ 0,02 (n = 33)	0,5 $\pm$ 0,01 (n = 45) (a)	0,3 $\pm$ 0,01 (n = 27) (a,b)

(a): $p < 0,05$ (7-ST) vs (C) y (15-ST) vs (C). (b): $p < 0,05$ (7-ST) vs (15-ST).

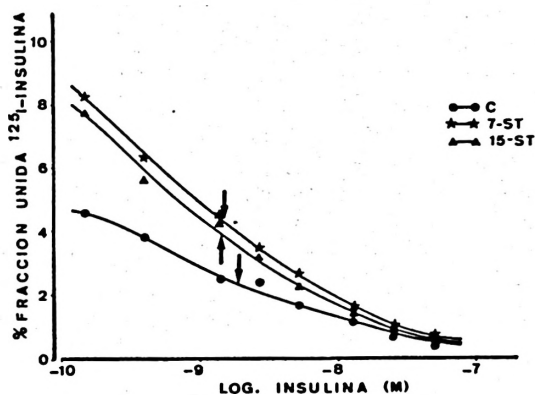


Fig. 1. Desplazamiento de mono- I^{125} -insulina por concentraciones crecientes de insulina fría en adipocitos de ratas controles [(C), $n = 12$] y diabéticas [(7-ST), $n = 9$; (15-ST), $n = 6$].

Las flechas indican la «afinidad aparente» en cada uno de los grupos estudiados. Los experimentos han sido realizados por triplicado.

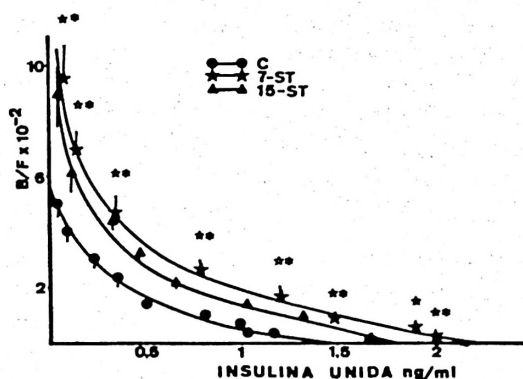


Fig. 2. Representación de Scatchard de la unión de la insulina a sus receptores en adipocitos de ratas controles [(C), $n = 12$] y diabéticas [(7-ST), $n = 9$; (15-ST), $n = 6$].

Los experimentos han sido realizados por triplicado. $\star p < 0.05$ C vs 7-ST. $\ast p < 0.05$ C vs 15-ST.

Tabla III. Degradación (%), a distintos tiempos de incubación, de la insulina en el suero de ratas control y tratadas con estreptozotocina (65 mg/kg), mantenidas durante 7 (7-ST) y 15 días (15-ST). (Media $\pm$ E.E.) Entre paréntesis número de experimentos realizados por duplicado.

Tiempo (min)	Control (10)	7-ST (6)	15-ST (8)
0	0	0	$1,25 \pm 0,007(a, b)$
15	0	$0,40 \pm 0,001^a$	$1,63 \pm 0,17(a, b)$
30	$2,35 \pm 0,13$	$4,15 \pm 0,32^a$	$5,15 \pm 0,34^a$
60	$3,13 \pm 0,16$	$7,43 \pm 0,53^a$	$10,50 \pm 0,24(a, b)$
120	$4,40 \pm 0,16$	$6,60 \pm 0,20^a$	$14,2 \pm 0,46(a, b)$

a: $p < 0,05$ 7-ST vs C y 15-ST vs C; b: $p < 0,05$ 15-ST vs 7-ST.

«afinidad aparente» como la concentración de insulina «fría» requerida para inhibir al 50% la máxima unión específica, obteniendo los siguientes resultados: Grupo Control = $1,9 \times 10^{-9}$ M, Grupo (7-ST) = $1,5 \times 10^{-9}$ M, y Grupo (15-ST) = $1,4 \times 10^{-9}$ M (valores indicados por flechas en la fig. 1); por tanto, no existen diferencias en este parámetro. El mismo hecho fue reflejado por el paralelismo de las curvas en la representación de Scatchard (fig. 2).

El porcentaje de degradación de insulina resultó del mismo rango en los tres grupos de animales estudiados (tabla IV).

A nivel post-receptor, se estudió la actividad antilipolítica de la insulina por producción de glicerol en el medio de incubación de adipocitos procedentes de ratas controles y diabéticas (7-ST) y (15-ST), en ausencia o presencia de norepinefrina 10^{-6} M, y en ausencia o presencia de concentraciones crecientes de insulina. La producción basal de glicerol fue ma-

Tabla IV. Degradación de la insulina y de sus receptores específicos (%), durante el proceso de unión a adipocitos procedentes de ratas controles y tratadas con estreptozotocina (65 mg/kg) y mantenidas durante 7 (7-ST) y 15 días (15-ST).

n: número de experimentos realizados por triplicado.

	Control (C)	7-ST	15-ST
Degradación de la insulina por precipitación directa con TCA	2,5 (n = 11)	3 (n = 6)	2 (n = 6)
Degradación de la insulina por unión a nuevos adipocitos y posterior precipitación con TCA	6,5 (n = 9)	7 (n = 6)	4 (n = 4)
Degradación de los receptores de insulina durante el proceso de unión por precipitación con TCA.	0,4 (n = 9)	0,5 (n = 5)	0,2 (n = 5)

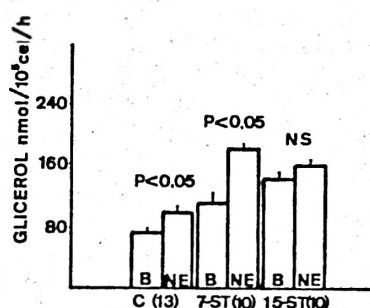


Fig. 3. Respuesta lipolítica de los adipocitos de ratas controles (C) y diabéticas [(7-ST) y (15-ST)] en condiciones basales (B) y estimulados por norepinefrina (NE).

Entre paréntesis número de experimentos realizados por triplicado.

yor en adipocitos de ratas diabéticas que en ratas controles, resultando incrementada en un 52% en los de ratas (7-ST) y en un 94% en los de ratas (15-ST) (fig. 3, tabla V). La norepinefrina estimuló significativamente la producción de glicerol, tanto en adipocitos de ratas controles como de diabéticas (7-ST), pero no en ratas (15-ST). Mientras los adipocitos de ratas controles mostraron sensibilidad a la acción antilipolítica de la insulina — siendo las diferencias estadísticamente significativas desde la concentración de $0,25 \times 10^{-9}$ M—, los de ratas diabéticas presentaron una respuesta paradójicamente de tipo lipolítico que fue mayor a medida que aumentó la concentración de insulina.

Tabla V. Producción de glicerol (nmol/10⁵ cel/h) por adipocitos de ratas control y diabéticas (7-ST) y (15-ST) tras dos horas de incubación, en condiciones basales, en presencia de norepinefrina (10^{-6} M) y de norepinefrina (10^{-6} M) + insulina a distintas concentraciones.

(Media $\pm$ E.E.) n = número de experimentos realizados por triplicado.

	n	BASAL	0	0,25 $\times$ 10 ⁻¹⁰ M	0,125 $\times$ 10 ⁻⁹ M	0,25 $\times$ 10 ⁻⁹ M	0,125 $\times$ 10 ⁻⁸ M
CONTROL	13	73 $\pm$ 6	101 $\pm$ 8 (a)	104 $\pm$ 7 (a)	95 $\pm$ 8 (a)	81 $\pm$ 7 (b)	76 $\pm$ 5 (b)
(7-ST)	10	111 $\pm$ 15 (c)	182 $\pm$ 9 (a, c)	205 $\pm$ 17 (a, c)	212 $\pm$ 12 (a, c)	238 $\pm$ 7 (a, b, c)	258 $\pm$ 16 (a, b, c)
(15-ST)	10	142 $\pm$ 11 (c)	162 $\pm$ 9 (c)	184 $\pm$ 9 (a, c)	176 $\pm$ 11 (c, d)	196 $\pm$ 14 (a, c, d)	203 $\pm$ 16 (a, c, d)

a: p < 0,05 vs Basal respectiva. b: p < 0,05 vs NE respectiva. c: p < 0,05 Valores de 7-ST vs C y de 15-ST vs C. d: p < 0,05 Valores de 15-ST vs 7-ST.

Discusión

A nivel pre-receptor, la estreptozotocina indujo clara hiperglucemia e hipoinulinemia, hechos que coinciden con los de otros autores (8, 42). Se observó un incremento en la degradación de la insulina en el suero de ratas diabéticas, que aumentó con el tiempo de incubación y con el tiempo de mantenimiento de la diabetes. Hecho que indica la posible presencia de un factor en el suero de ratas diabéticas, que degrada la insulina, como ha sido detectado en el suero humano de pacientes urémicos (29) y otros síndromes de resistencia a la insulina (4, 28). El incremento en la degradación de la insulina circulante junto a la disminución de sus niveles podría favorecer el aumento en la unión de la insulina a sus receptores. Efectivamente, cuando se mide este parámetro, a nivel que denominamos receptor, la estreptozotocina induce un claro aumento en la unión de la insulina a sus receptores, en adipocitos de rata, tanto si se tiene en cuenta o no el tamaño de los adipocitos. Estos resultados están de acuerdo con los obtenidos por otros autores (21, 22, 33, 44), pero no con los de WHITTAKER *et al.* (43) quienes observan disminución en la unión, debido a las altas dosis de estreptozotocina empleadas, que dan lugar a un estado de cetoacidosis en los animales, condición bajo la cual la unión de la insulina a sus receptores se inhibe (41), ni con los de BENNET *et al.* (2) en adipocitos, quienes no detectan alteraciones en la unión.

El aumento en la unión de la insulina a sus receptores en adipocitos de ratas diabéticas, fue debido a un aumento en el número de receptores y no a cambios en la afinidad, ni en la degradación de la hormona o de sus receptores específicos durante el proceso de unión (tabla IV). Si se tiene en cuenta que las ratas diabéticas (15-ST) tenían menores niveles de insulina circulante y mayor degradación en suero de esta hormona que las ratas (7-

ST), cabría esperar que se produjera (por el fenómeno de «down regulation») un incremento en la unión de la insulina a sus receptores, respecto al que presentaron las ratas con menor tiempo de mantenimiento de la diabetes. Sin embargo, en los datos de unión se observó, también, que los adipocitos procedentes de ratas diabéticas (15-ST) presentaron menor número de receptores que los de (7-ST), aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas.

Las diferencias entre ambos grupos de ratas diabéticas prácticamente se anulan cuando se tiene en cuenta la disminución en el tamaño de los adipocitos. A este respecto hay que señalar que la reducción de tamaño de los adipocitos se debe primordialmente a la pérdida de triglicéridos, y no tiene que afectar a los receptores de insulina, que son de naturaleza glicoproteica (7). Así puede hipotetizarse que aunque disminuya el tamaño de los adipocitos no lo hace el número de receptores.

A nivel post-receptor, la producción basal de glicerol en el medio de incubación de los adipocitos procedentes de ratas diabéticas era mayor, aumentando los niveles de glicerol con el tiempo de mantenimiento de la diabetes. Ese aumento puede ser debido, a los bajos niveles de insulina circulante que muestran las ratas diabéticas, a los altos niveles de glucagón (3, 35, 42), o a un aumento en los niveles de somatostatina (14), que inducirían un incremento en la lipólisis basal de los adipocitos de ratas diabéticas (5, 39).

Los adipocitos de ratas (7-ST) fueron sensibles a la acción lipolítica de la norepinefrina (37, 45, 46), al contrario que los adipocitos de ratas (15-ST).

La insulina, en presencia de norepinefrina, ejerció un claro efecto antilipolítico en los adipocitos procedentes de ratas controles, como muestra la disminución de los niveles de glicerol. Este efecto se realiza posiblemente a través de una disminución de los niveles de cAMP (12, 16, 45, 46).

Cuando se estudia la acción de la insulina en presencia de norepinefrina sobre adipocitos de ratas diabéticas, se observa que esta hormona no actúa de forma antilipolítica, debido quizá a que la insulina, en tejido adiposo y dependiendo de la concentración, puede actuar potenciando la acción de las catecolaminas (10). Otros autores (37, 45), en adipocitos de ratas diabéticas, detectan menor efectividad por parte de la insulina para inhibir la lipólisis inducida por catecolaminas. Así mismo, se ha detectado disminución en la sensibilidad a la insulina en ratas diabéticas cuando se midió transporte de glucosa como prueba de actividad biológica en adipocitos (20-22, 32, 44), y en fragmentos de tejido adiposo (26). En animales adrenalectomizados (11, 18) también se han detectado cambios en la forma de actuación antilipolítica de la insulina, en presencia de catecolaminas, dependiendo de la concentración. Estos cambios en la sensibilidad y en la respuesta pueden ser debidos a una forma de actuación bimodal de la insulina (23, 27, 40). De cualquier forma, el acoplamiento entre el proceso de unión de la hormona a sus receptores y su actividad biológica, es un hecho complejo.

Los resultados presentados muestran que, en la diabetes experimental por estreptozotocina, son detectables alteraciones tanto a nivel de secreción y degradación de la insulina circulante (nivel pre-receptor), como a nivel de unión (nivel receptor), y de acción biológica de esta hormona (nivel post-receptor).

Resumen

Se estudia en ratas Wistar diabéticas por estreptozotocina (65 mg/kg i.c.) la relación existente entre la desaparición de la insulina sérica con la unión de la insulina a sus receptores específicos y la actividad antilipolítica de esta hormona en adipocitos extraídos del tejido adiposo epididimal. La estreptozotocina induce hipoinsulinemia, aumento en la degradación de la insulina en suero, y aumento en la unión de la insulina a sus receptores específicos en

los adipocitos. El incremento en la unión se debe más a un aumento en el número de receptores que a cambios en la afinidad del receptor. Estos hechos, a nivel pre-receptor y receptor podrían relacionarse con un aumento en la actividad antilipolítica de la insulina; sin embargo, los resultados sugieren que la insulina actúa potenciando la acción lipolítica de la norepinefrina.

Palabras clave: Diabetes-estreptozotocina, Insulina, Adipocitos, Receptor, Glicerol.

Bibliografía

1. Allgayer, H., Bachmann, W. y Hepp, K. D.: *Diabetologia*, 22, 464-467, 1982.
2. Bennet, G. V. y Cuatrecasas, P.: *Science*, 176, 805-806, 1972.
3. Bhathena, S. J., Voyles, N. R., Smith, S. y Recant, L.: *J. Clin. Invest.*, 61, 1488-1497, 1978.
4. Blazar, B. R., Whitley, C. B., Kitabchi, A. E., Tsai, M. Y., Santiago, J., White, N., Stentz, F. B. y Brown, D. M.: *Diabetes*, 33, 1133-1137, 1984.
5. Calle, C., Simón, M. A. y Santos, A.: *Rev. Clin. Esp.*, en prensa, 1987.
6. Cech, J. M., Freeman, R. B., Caro, J. F. y Amatruda, J. M.: *Biochem. J.*, 188, 839-845, 1980.
7. Cuatrecasas, P.: *J. Biol. Chem.*, 248, 3528-3534, 1973.
8. Davidson, M. B. y Kaplan, S. A.: *J. Clin. Invest.*, 59, 22-30, 1977.
9. Di Girolamo, M., Mendlinger, S. y Fertig, J. W.: *Am. J. Physiol.*, 221, 850-858, 1971.
10. Domínguez, M. C. y Herrera, E.: *Biochem. J.*, 158, 183-190, 1976.
11. Durán-García, S., Gómez-Nieto, J. y Marañón-Cabello, A.: *Diabetologia*, 15, 229, 1978.
12. Elks, M. y Manganiello, V. C.: *Endocrinology*, 116, 2119-2121, 1985.
13. Fernández, B. M. y Saggerson, E. D.: *Biochem. J.*, 174, 111-118, 1978.
14. Fernández-Durango, R., Ariznavarreta, C., Chacón, L., Mayor, P. y Oriol-Bosch, A.: *XIV Acta Endocrinologica Congress*, Estocolmo (Suecia), 1983. Abst. pag. 231.
15. Freychet, P., Roth, J. y Neville, Jr., D. M.: *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 43, 400-408, 1971.
16. Gabbay, R. A. y Lardy, H. A.: *Febs Lett.*, 179, 7-11, 1985.

17. Gliemann, J., Østerlind, K., Vinten, J. y Gammeltoft, S.: *Biochim. Biophys. Acta*, 286, 1-9, 1972.
18. Häring, H., Calle, C., Bug, A., Renner, R., Hepp, K. D. y Kemmler, W.: *Diabetologia*, 19, 379-385, 1980.
19. Herbert, V., Lau, K. S. y Gottlieb, C. W.: *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 25, 1375-1384, 1965.
20. Karnieli, E., Hissin, P. J., Simpson, I. A., Salans, L. B. y Cushman, S. W.: *J. Clin. Invest.*, 68, 811-814, 1981.
21. Kasuga, M., Akanuma, Y., Iwamoto, Y. y Kosaka, K.: *Am. J. Physiol.*, 235, E 175-E 182, 1978.
22. Kobayashi, M. y Olefsky, J. M.: *Diabetes*, 28, 87-95, 1979.
23. Kono, T. y Barham, F. W.: *J. Biol. Chem.*, 248, 7417-7426, 1973.
24. Korn, E. D.: *J. Biol. Chem.*, 215, 1-7, 1955.
25. Lambert, M. y Neish, A. C.: *Can. J. Res.*, 28, 29-30, 1950.
26. Lasunción, M. A., González, C., Jolín, T. y Herrera, E.: *Arch. Inter. Physiol. Biochem.*, 91, 247-254, 1983.
27. Lavis, V. R., Hepp, D. y Williams, R. H.: *Diabetes*, 19, 371, 1970.
28. Maberly, G. F., Wait, G. A., Kilpatrick, J. A., Loten, E. G., Gain, K. R., Stewart, R. D. H. y Eastman, C. J.: *Diabetologia*, 23, 333-336, 1982.
29. McCaleb, M. L., Mevorach, R., Freeman, R. B., Izzo, M. S. y Lockwood, D. H.: *Kidney Int.*, 25, 416-421, 1984.
30. Mendes, A. M., Madon, R. J. y Flint, D. J.: *J. Endocr.*, 106, 225-231, 1985.
31. Pacold, S. T. y Blackard, W. G.: *Endocrinology*, 105, 1452-1457, 1979.
32. Papachristodoulou, D. K., Bass, P. S., Davey, P. y Thomas, J. H.: *Horm. Metabol. Res.*, 14, 345-350, 1982.
33. Philippe, J., Halban, P. A., Gjinovci, A., Duckworth, W. C., Estreicher, J. y Renold, A. E.: *J. Clin. Invest.*, 67, 673-680, 1981.
34. Rodbell, M.: *J. Biol. Chem.*, 239, 375-380, 1964.
35. Samson, M., Fehlmann, M., Dolais-Kitabgi, J. y Freychet, P.: *Diabetes*, 29, 996-1000, 1980.
36. Samson, M., Fehlmann, M., Morin, O., Dolais-Kitabgi, J. y Freychet, P.: *Metabolism*, 31, 766-772, 1982.
37. Sandra, A. y Fyler, D. J.: *Horm. Metabol. Res.*, 14, 638-641, 1982.
38. Scatchard, G.: *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 51, 660-672, 1949.
39. Simón, M. A., Fernández-Durango, R., Mayor, P., Santos, A., Tamarit, J. y Calle, C.: FESBE 2, Madrid. 1981, pag. 101, Abst.
40. Solomon, S. S., Brush, J. S. y Kitabchi, A. E.: *Biochim. Biophys. Acta*, 218, 167-169, 1970.
41. Soman, V. y Felig, P.: *J. Clin. Invest.*, 60, 224-232, 1977.
42. Soman, V. y Felig, P.: *J. Clin. Invest.*, 61, 552-560, 1978.
43. Whittaker, J., Cuthbert, C., Hammond, V. y Alberti, K. G.: *Diabetologia*, 21, 563-568, 1981.
44. Wieringa, T. y Krans, H. M.: *Biochim. Biophys. Acta*, 538, 563-570, 1978.
45. Zapf, J., Feuerlein, D., Waldvogel, M., y Froesch, E. R.: *Diabetologia*, 11, 509-516, 1975.
46. Zumstein, P., Zapf, J., Waldvogel, M. y Froesch, E. R.: *Eur. J. Biochem.*, 105, 187-194, 1980.

