

Efecto inhibitor de la PGE_1 sobre la liberación de insulina inducida por glibenclamida

A. Villar, M. P. D'Ocón y E. Anselmi

Departamento de Farmacognosia y Farmacodinamia
Facultad de Farmacia
46010 Valencia (España)

(Recibido el 4 de diciembre de 1984)

A. VILLAR, M. P. D'OCÓN and E. ANSELMÍ. *Inhibitory Effect of PGE_1 on Glibenclamide-Induced Insulin Release*. Rev. esp. Fisiol., 41, 451-456. 1985.

Glycemia and insulinemia in rat blood samples have been determined at different times before and after administration of glibenclamide, PGE_1 , glibenclamide and PGE_1 , glibenclamide and glucose, PGE_1 and glucose, and glibenclamide, PGE_1 and glucose. PGE_1 led to a partial inhibition of glibenclamide induced insulin release, with and without glucose administration, but a total inhibition did not occur. The inhibitory action of PGE_1 on insulin secretion was also reflected on the glycemia curves. Defects in insulin release in diabetes could be due in part to an excessive production of PGs, that involve a failure in the beta-cells to respond to glucose signals. The present paper shows that glibenclamide secretory action was not cancelled out by PGE_1 . These results could explain the availability of glibenclamide in the treatment of diabetes mellitus.

Key words: Glibenclamide, Glucose, Insulin, PGE_1 .

Desde hace algunos años se conoce la influencia de las prostaglandinas (PGs) en el mecanismo secretor de la célula beta pancreática. Su administración *in vivo* inhibe la secreción de insulina inducida por glucosa (9, 10, 11) y esta evidencia, unida al hecho de que el páncreas sintetiza y libera PGs (3, 5, 8), hace suponer que quizá se comporten como reguladores fisiológicos de la secreción hormonal. Un funcionamiento anormal de este mecanismo inhibitor podría ser la causa desencadenante de la diabetes mellitus al disminuir patológicamente la liberación de insulina (6, 7, 14).

Por todo ello, el presente trabajo se plantea con objeto de estudiar si las PGs

manifiestan una capacidad inhibitora similar frente a la liberación de insulina inducida por otros secretagogos como las sulfonilureas hipoglucemiantes, eficaces en el tratamiento de la diabetes mellitus y cuyo mecanismo de acción no está totalmente aclarado.

Material y Métodos

Se emplearon ratas Wistar hembras, de un peso comprendido entre 150-200 gramos, mantenidas en ayunas durante 24 h y distribuidas en los siguientes grupos: 1.º Control que recibe únicamente suero fisiológico; 2.º Control que recibe

una sobrecarga de glucosa; 3.º Tratado con glibenclamida; 4.º Tratado con PGE_1 ; 5.º Tratado con glibenclamida más PGE_1 ; 6.º Tratado con glibenclamida más glucosa; 7.º Tratado con PGE_1 más glucosa; 8.º Tratado con glibenclamida más PGE_1 más glucosa.

Las dosis administradas fueron de 0,5 mg/kg de glibenclamida, 100 μ g/kg de PGE_1 y 500 mg/kg de glucosa.

Los animales se anestesiaron con pentobarbital sódico i.p. (50 mg/kg) y la técnica seguida fue la descrita por GARCÍA-CASARRUBIOS *et al.* (2) ligeramente modificada: mediante una bráñula (G20) se inyectan en la aorta abdominal las sustancias en estudio (PGE_1 , glibenclamida y/o glucosa) o en su lugar, un volumen equivalente de suero fisiológico. Desde unos momentos antes de la inyección hasta 8 o 10 s después, se interrumpe la circulación a través de la aorta mediante una ligadura practicada de forma que se desvíe la circulación a través del tronco celíaco.

Se extraen muestras de sangre de la yugular 10 min antes y a los 15, 30, 45 y 60 min después del tratamiento. Se determina la concentración de glucosa, por el método de la glucosa oxidasa-peroxidasa (Boehringer-Mannheim), y la de insulina, con un kit de RIA para insulina de rata (Novo Research Institute).

Los resultados se expresan como la media $\pm$ el error típico, y el análisis de significación estadística se realiza con el test de la «t de Student».

Resultados y Discusión

Insulinemias (tabla I). En los dos grupos de animales que reciben glibenclamida (grupos 3.º y 6.º), se observa un claro aumento de los niveles plasmáticos de insulina, para descender paulatinamente a lo largo del experimento. En el grupo 6.º, que además de glibenclamida reciben una sobrecarga de glucosa, se

aprecia la potenciación ya descrita por otros autores (4) del efecto estimulante de ambos secretagogos si se compara con el control que recibe glucosa únicamente (grupo 2.º).

Por el contrario, como se vio en un trabajo anterior (13), cuando se administra PGE_1 junto con una sobrecarga de glucosa (grupo 7.º), se manifiesta un efecto inhibitor sobre la liberación de insulina inducida por el azúcar, alcanzándose valores semejantes a los obtenidos con el grupo de animales a los que sólo se administra suero fisiológico (grupo 1.º).

La administración conjunta de PGE_1 y glibenclamida, con glucosa (grupo 8.º) o sin glucosa (grupo 5.º), provoca unos niveles de insulina liberada que se mantienen en un rango de valores intermedio entre los obtenidos con la sulfonilurea o la PG, siendo las diferencias estadísticamente significativas respecto a los patrones (grupos tratados con glibenclamida o PGE_1 por separado), con la excepción del grupo que recibe glibenclamida más PGE_1 que no presenta diferencias significativas si se compara con los animales que reciben glibenclamida sola.

Glucemias (tabla II). Paralelamente al aumento observado en la liberación de insulina, la administración de glibenclamida provoca un descenso en los niveles glucémicos (grupo 3.º) respecto al valor basal (grupo 1.º). Los animales tratados con glibenclamida más sobrecarga de glucosa (grupo 6.º) experimentan sólo un ligero ascenso en la glucemia hasta los 15 min y a partir de este tiempo, descienden los valores hasta un nivel muy próximo al basal (60 min).

La PGE_1 con glucosa (grupo 7.º) o sin glucosa (grupo 4.º) produce un incremento en la concentración del azúcar en sangre, manteniendo niveles elevados a lo largo del experimento, sin observarse el característico descenso de las curvas glucémicas. El tratamiento conjunto

Tabla I. Efecto de la PGE₁ sobre la liberación (ng/ml) de insulina inducida por glibenclamida (GLB) en presencia o no de una sobrecarga de glucosa ($\bar{x} \pm SE$).
Entre paréntesis, número de experimentos.

Grupo	(Tiempo (min))				
	0	15	30	45	60
1 Control basal	0,610 $\pm$ 0,063 (6)	0,523 $\pm$ 0,066 (6)	0,532 $\pm$ 0,052 (6)	0,480 $\pm$ 0,039 (6)	0,552 $\pm$ 0,048 (6)
3 GLB	0,608 $\pm$ 0,064 (6)	1,044 $\pm$ 0,108 (7)	1,149 $\pm$ 0,172 (6)	0,918 $\pm$ 0,171 (6)	0,861 $\pm$ 0,147 (6)
4 PGE ₁	0,602 $\pm$ 0,077 (6)	0,501 $\pm$ 0,043 (6)	0,512 $\pm$ 0,073 (6)	0,457 $\pm$ 0,074 (6)	0,544 $\pm$ 0,122 (6)
5 GLB + PGE ₁	0,600 $\pm$ 0,093 (6)	0,856 $\pm$ 0,108 (7)*	0,851 $\pm$ 0,124 (7)*	0,807 $\pm$ 0,105 (9)*	0,869 $\pm$ 0,086 (9)*
2 Control de glucosa	0,593 $\pm$ 0,053 (6)	1,041 $\pm$ 0,131 (6)	0,897 $\pm$ 0,153 (6)	0,724 $\pm$ 0,054 (6)	0,681 $\pm$ 0,063 (6)
6 GLB + Glucosa	0,599 $\pm$ 0,065 (8)	3,675 $\pm$ 0,570 (6)	3,283 $\pm$ 0,582 (6)	2,964 $\pm$ 0,591 (8)	1,521 $\pm$ 0,589 (6)
7 PGE ₁ + Glucosa	0,608 $\pm$ 0,064 (6)	0,539 $\pm$ 0,118 (6)	0,445 $\pm$ 0,111 (6)	0,430 $\pm$ 0,072 (6)	0,645 $\pm$ 0,148 (6)
8 GLB + PGE ₁ + Glucosa	0,597 $\pm$ 0,070 (7)	0,683 $\pm$ 0,049 (6)*†	0,695 $\pm$ 0,091 (6)*†	0,508 $\pm$ 0,067 (6)†	0,496 $\pm$ 0,046 (7)†

* Diferencia significativa ($p < 0,05$) respecto al grupo que recibe PGE₁.

† Diferencia significativa ($p < 0,05$) respecto al grupo que recibe GLB.

Tabla II. Efecto de la PGE_1 sobre los niveles de glucosa en sangre ($\text{mg}/100 \text{ ml}$) tras la administración de glibenclamida (GLB) en presencia o no de una sobrecarga de glucosa ($\bar{x} \pm \text{SE}$).
Entre paréntesis, número de experimentos.

Grupo	(Tiempo (min))				
	0	15	30	45	60
1 Control basal	86,6 $\pm$ 5,6 (20)	86,9 $\pm$ 6,4 (9)	86,0 $\pm$ 4,4 (9)	85,2 $\pm$ 4,7 (9)	85,1 $\pm$ 7,1 (8)
3 GLB	86,7 $\pm$ 5,6 (9)	78,9 $\pm$ 2,9 (12)	70,3 $\pm$ 3,8 (10)	70,4 $\pm$ 4,9 (8)	62,6 $\pm$ 4,8 (11)
4 PGE_1	85,8 $\pm$ 2,8 (14)	126,7 $\pm$ 10,0 (7)	132,0 $\pm$ 4,5 (6)	141,9 $\pm$ 11,6 (6)	124,4 $\pm$ 13,8 (6)
5 GLB + PGE_1	71,9 $\pm$ 4,9 (7)	82,4 $\pm$ 4,7 (9)*	90,4 $\pm$ 5,0 (9)*†	87,8 $\pm$ 5,6 (11)*†	92,4 $\pm$ 5,2 (10)*†
2 Control de glucosa	90,6 $\pm$ 2,3 (20)	198,4 $\pm$ 12,9 (9)	162,2 $\pm$ 11,8 (10)	143,4 $\pm$ 6,8 (11)	127,2 $\pm$ 8,9 (9)
6 GLB + Glucosa	86,9 $\pm$ 2,7 (20)	119,7 $\pm$ 3,4 (10)	108,3 $\pm$ 4,5 (9)	93,8 $\pm$ 6,0 (10)	82,2 $\pm$ 7,3 (8)
7 PGE_1 + Glucosa	85,7 $\pm$ 2,4 (20)	186,9 $\pm$ 10,9 (10)	177,7 $\pm$ 10,5 (10)	171,9 $\pm$ 3,7 (9)	171,3 $\pm$ 8,7 (8)
8 GLB + PGE_1 + Glucosa	89,2 $\pm$ 7,3 (20)	149,2 $\pm$ 7,3 (9)*†	139,3 $\pm$ 6,8 (9)*†	134,2 $\pm$ 9,4 (8)*†	122,3 $\pm$ 11,5 (10)*†

* Diferencia significativa ($p < 0,05$) respecto al grupo que recibe PGE_1 .

† Diferencia significativa ($p < 0,05$) respecto al grupo que recibe GLB.

con PGE₁ y glibenclamida (grupos 5.º y 8.º) mantiene la glucemia en un rango de valores intermedio a los obtenidos con la glibenclamida o la PGE₁ por separado, de forma semejante a lo que ocurría con los niveles de insulina.

En las condiciones experimentales anteriormente descritas, la administración exógena de PGE₁ disminuye los efectos estimulantes de la glibenclamida, sola o con sobrecarga de glucosa, sobre la liberación de insulina, pero no anula dichos efectos, lo que sí ocurre cuando el estímulo secretor es la glucosa sola (13).

La determinación paralela de la glucemia pone de manifiesto la trascendencia fisiológica de esta inhibición, al permanecer elevados los niveles glucémicos por encima de los correspondientes a los grupos que no reciben PGE₁.

El hecho de que la administración conjunta de sulfonilureas e inhibidores de la síntesis de PGs, como son los antiinflamatorios no esteroides, aumente la respuesta secretora a las sulfonilureas (1, 12) indica que las PGs endógenas actúan inhibiendo parcialmente la liberación de insulina inducida por sulfonilureas de forma semejante a lo obtenido en el presente trabajo tras la administración exógena de PGE₁.

Resumen

Se estudia en rata la acción inhibidora de la PGE₁ sobre la liberación de insulina inducida por glibenclamida 0,5 mg/kg; PGE₁ 100 µg/kg y glucosa 500 mg/kg.

La PGE₁ disminuye los efectos estimulantes de la glibenclamida, sola o con sobrecarga de glucosa, sobre la liberación de insulina aunque

no los anula como ocurre cuando el estímulo secretor es la glucosa. La acción inhibidora de la PGE₁ sobre la liberación de insulina se refleja también en las curvas glucémicas.

Bibliografía

1. EL DENSHARY, E. E. S. M. y MONTAGUE, W.: *Biochem. Pharmacol.*, **25**, 1451-1454, 1976.
2. GARCÍA-CASARRUBIOS, A., CARBONELL, I., ALONSO DE ARMIÑO, V. y FRASQUET, I.: *Rev. esp. Fisiol.*, **39**, 77-82, 1983.
3. HAMAMDZIC, M. y MALIK, K. U.: *Am. J. Physiol.*, **232**, 201-209, 1977.
4. LOUBATIERES, A., MARIANI, M. M., CHAPAL, J., LIQUON, F. y VALETTE, G.: *Eur. J. Pharmacol.*, **59**, 277-286, 1979.
5. LUYCKX, A. S., DELIEGE, M., MARDON-JEGHERS, C. L. y LEFEBVRE, R. J.: *Diabetes metabol.*, **7**, 13-17, 1981.
6. METZ, S. A.: *Prostaglandins Med.*, **7**, 581-589, 1981.
7. METZ, S. A., McRAE, J. R. y ROBERTSON, R. P.: *Prostaglandins Med.*, **4**, 247-254, 1980.
8. METZ, S. A., ROBERTSON, R. P. y FUJIMOTO, W. Y.: *Diabetes*, **30**, 551-557, 1981.
9. ROBERTSON, R. P.: *Diabetes*, **28**, 943-948, 1979.
10. ROBERTSON, R. P., GAVARESKEY, D. J., PORTE, D. Jr. y BIERMAN, E. L.: *J. Clin. Invest.*, **54**, 310-315, 1974.
11. SACCA, L., PÉREZ, G., RENGO, F., PASCUCI, I. y CONDORELLI, M.: *Acta Endocrinol.*, **79**, 266-274, 1975.
12. TORELLA, R., GIUGLIANO, D., SINISCALCHIO, N., SGAMBATO, S. y D'ONOFRIO, F.: *Metabolism*, **28**, 887-889, 1979.
13. VILLAR, A., D'OCON, M. P., IVORRA, M. D. y ANSELM, E.: *Rev. esp. Fisiol.*, **40**, 385-388, 1984.
14. WAITZMAN, M. B. y RUDMAN, D.: *Prostaglandins Med.*, **1**, 131-137, 1978.

