

Instituto de Fisiología. — Facultad de Medicina. — Barcelona  
(Director: Prof. J. Jiménez-Vargas)

## Acción de la insulina sobre la absorción intestinal de glucosa

por A. Sols \*

(Recibido para publicar el 1 de diciembre de 1950)

La absorción selectiva de azúcares es influenciada por varios factores hormonales. Los estudios de Althausen y colaboradores han puesto de manifiesto evidentes influencias del tiroides, suprarrenales e hipófisis, y en menor grado del ovario. La extirpación de cualquiera de estos órganos disminuye notoriamente la absorción selectiva del hexosas sin modificar la de las pentosas. Althausen concluye ('49) que sólo la tiroxina tiene una influencia directa, ya que su administración en exceso es capaz de aumentar la absorción selectiva por encima de los valores normales, lo que no ha encontrado con los extractos de las otras glándulas mencionadas.

Según Verzár la administración de extractos corticales también puede aumentar la absorción selectiva. Soulairac ('47), que confirma en líneas generales los resultados de Althausen, encuentra también una influencia positiva de la desoxicorticosterona. En todo caso la debatida influencia de la corteza no alcanza ciertamente la magnitud demostrada en la reabsorción en los tubuli renales (Rusznyák, '47). Pero bien es verdad que la capacidad de reabsorción tubular parece más susceptible de incrementos, no sólo en casos patológicos (altos umbrales renales en diabéticos) sino en normales, según la demostración experimental de Marsh y Drabkin ('47) que les ha llevado a desarrollar el concepto de un «mecanismo dinámico» en el umbral renal para la glucosa.

Otras observaciones han puesto de manifiesto relaciones entre insulina y absorción intestinal de glucosa. MacKay y Clark ('41) encontraron altas absorciones en ratas tratadas con insulina.

---

\* Dirección actual: Instituto de Fisiología, Facultad de Medicina, Madrid.

Poco después Pauls y Drury ('42) encontraron elevada capacidad de absorción en ratas diabéticas. Los resultados de MacKay y Clark fueron confirmados por Soulairac. Los de Pauls y Drury por Laszt y Vogel ('46), que completaron la observación extendiéndola a ratas aloxanizadas tratadas con insulina en las que la absorción resultó ser normal o sólo ligeramente elevada. Laszt y Vogel concluyeron que la insulina ejerce un efecto inhibitorio sobre la absorción. Esta interpretación no es sostenible desde nuestra demostración (Sols, Vidal y Larralde, '48) de que el efecto inmediato de la administración de insulina a ratas diabéticas es un aumento, siquiera ligero, de la ya elevada capacidad de absorción. Y como la insulina es no sólo de acción inmediata sino sólo de acción inmediata, ya que es rápidamente destruída por la insulina del hígado y otros órganos (Mirsky y Bron-Kalin, '49), bien puede afirmarse que el efecto propio de la insulina es activar la absorción, al menos en el animal diabético.

Faltaba ver si la insulina actuaba en el mismo sentido en el animal normal. Las observaciones de MacKay y Clark no permitían prejuzgar la cuestión desde que hemos visto los radicalmente distintos resultados obtenidos al experimentar en condiciones de poder sorprender una respuesta inmediata, que pasaba desapercibida con las técnicas clásicas. Para dilucidarlo hemos utilizado una vez más nuestro método de absorciones sucesivas (Sols y Ponz, '47), con inyección intravenosa de insulina (Lilly) a la dosis de 2 unidades por 100 g. de peso. Los resultados recogidos en la fig. 1 dan un aumento inmediato (en la primera media hora) de 10 % sobre los valores iniciales, sensiblemente coincidente con el obtenido en ratas diabéticas.

Al dar a conocer el efecto de la insulina en ratas diabéticas apuntábamos que el que en los animales desprovistos de insulina estuviese aumentada la capacidad de absorción debería estar en relación con modificaciones en algunos sistemas enzimáticos. La posibilidad se ha hecho mucho más viable al conocerse el rapidísimo ciclo de renovación de las células del epitelio intestinal, cuya vida media es de sólo 1'5 días. (Leblond y Stevens, '48). De los enzimas relacionados con el metabolismo intermediario de los hidratos de carbono el mejor estudiado en el intestino es la fosfatasa alcalina (López Navarro, '46, Sols y Ponz, '46). Pero ni aun contando con la posibilidad de actuación fosfotransferásica (ya demostrada para la fosfatasa intestinal por Meyerhof y Green, '49), puede atribuírsele un papel primordial en la fosforilación de los azúcares, sino más bien en la defosforilación de ésteres hexosafosfóricos, ya bien en el interior de la célula epitelial dejando libre la hexosa para difundir a la sangre. Más luz podrá quizá obtenerse del estudio de otros enzimas, sobre todo de la hexoquinasa o hexoquinasas del intestino, y de la glucosa-6. fosfatasa.

Es bastante probable que el sistema fosforilante del intestino tenga algunas características peculiares, de la misma manera que las tienen los de músculo y cerebro. De momento la única coordinación que podemos sugerir es teleológica: el «hambre» de combustible en los tejidos del animal diabético que exalta la neogluco-genesis en el hígado y la reabsorción en los tubuli renales bien puede exaltar también la absorción a nivel del intestino. A tra-

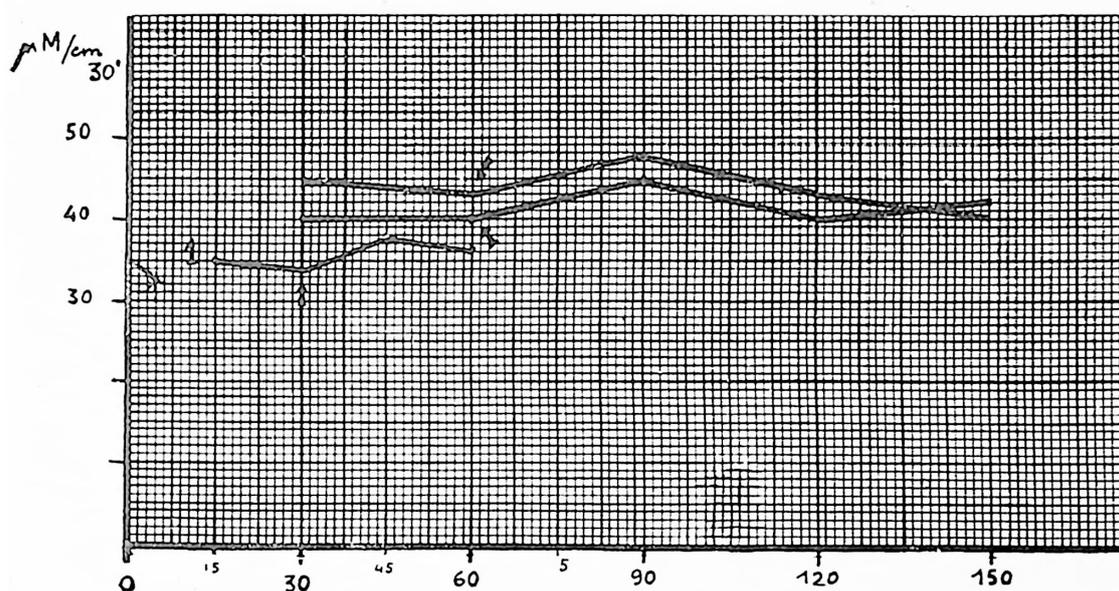


Fig. 1

Efecto de la administración intravenosa de insulina ( $\uparrow$ ) sobre la absorción de glucosa en ratas normales.

En ordenadas: glucosa absorbida.

En abscisas: tiempo en minutos (los intervalos entre las experiencias de absorción, de unos 5' cada uno, no son registrados en las gráficas).

vés de qué mecanismo, no se puede conjeturar en la actualidad. Los conocimientos que tenemos de los sistemas hexoquinásicos permiten más bien adelantar una hipótesis para explicar el efecto directo activador de la insulina.

Los trabajos de la escuela de Cori han puesto de manifiesto, en efecto, que el déficit de fijación de glucosa en hígado y músculo esquelético en el animal diabético se debe a inhibición de la hexoquinasa por falta de la acción antagónica de la insulina frente a los inhibidores o frenos naturales: el lóbulo anterior de la hipófisis y la corteza suprarrenal (Colowick, Cori y Slein, '47). Así el déficit de utilización de glucosa en el diafragma aislado se ha

visto que es paralelo a la intensidad de la diabetes y que desaparece por adrenalectomía (Krahl y Cori, '47). Observaciones en contra (Broh - Kahr y Mirsky, '47) no han sido confirmadas. Incluso parece que la insulina puede activar directamente la hexoquinasa, según observaciones recientes en animales hipofisectomizados (Bornstein y Nelson, '48). Una activación, indirecta o directa, del sistema hexoquinásico del intestino puede, pues, muy bien ser el mecanismo por el que la insulina activa la absorción. Que en todo caso se trata de un mecanismo directo y no de mera facilitación indirecta por disminución de la hiperglucemia resulta evidente de la falta de relación entre absorción y glucemia, periódicamente observadas tras la administración de insulina (Sols et al., '48).

Naora ha observado que durante la absorción de glucosa se encuentra ésta libre en las superficies distal y proximal de las células epiteliales y aumenta el glicógeno en la parte proximal; en el «vacío» entre la superficie distal y la zona del glicógeno es precisamente donde está concentrada la fosfatasa (y seguramente los hexosafosfatos, aumentados según demostró Beck, '42). Esto da creciente evidencia a la hipótesis de que la primera reacción del proceso de la absorción selectiva debe tener una localización muy superficial, de lo que se ha dado incluso una demostración matemática (Bárányi y Sperber, '42). Esta localización tan superficial explicaría la influencia de los cambios del pH del contenido intestinal sobre la absorción selectiva y puede estar en relación con la influencia de diversas sustancias introducidas con la solución de hexosa (ver Sols y Ponz, '46).

Así hemos creído conveniente observar el efecto de la insulina introducida en la luz intestinal con la solución de glucosa. Con una dosis de 16 unidades agregada a 7.5 c.c. de solución (de cuya cantidad entra aproximadamente la mitad en la luz intestinal según nuestra técnica) no apareció aumento de absorción. Esta observación permite establecer que por superficial que sea el proceso de fosforilación es difícilmente influenciado por sustancias introducidas en la luz intestinal, si su molécula es suficientemente grande para dificultar su penetración en las células del epitelio, como ocurre con la insulina.

### Resumen

La inyección intravenosa de insulina (2 unidades por 100 gramos de peso) determina en ratas normales un aumento inmediato y pasajero de la capacidad de absorción de glucosa por el intestino. Se discuten las posibles influencias de hormonas sobre fermentos del epitelio intestinal en relación con la absorción de glucosa.

### Summary

The intravenous administration of insulin (2 units per 100 g. weight) produces in normal rats an immediate and temporary increase in the ability of absorption of glucose from the intestine. The possible influences of hormones on enzymes of the intestinal epithelium in relation to glucose absorption are discussed.

### Bibliografía

- (1) ALTHAUSEN, T. L.: *Gastroenterology*, 12, 467. 1949.
- (2) BÁRÁNYI, E. H. y SPERBER, E.: *Archiv. Zool.*, 34 A, núm. 1. 1942.
- (3) BECK, L. V.: *J. Biol. Chem.*, 143, 403. 1942.
- (4) BORNSTEIN, J. y NELSON, J. F.: *Nature*, 162, 572. 1948.
- (5) BROH-KAHN, R. y MIRSKY, I. A.: *Science*, 106, 148. 1947.
- (6) COLOWICK, S. P., CORI, G. T. y SLEIN, M. W.: *J. Biol. Chem.*, 168, 583. 1947.
- (7) KRAHL, E. y CORI, C. F.: *J. Biol. Chem.*, 170, 607. 1947.
- (8) LASZT, L. y VOGEL, H.: *Nature*, 157, 551. 1946.
- (9) LEBLOND, C. P. y STEVENS, C. E.: *Anat. Rec.*, 100, 357. 1948.
- (10) LÓPEZ NAVARRO, J.: *R. esp. Fisiol.* 2, 211. 1946.
- (11) MEYERHOF, O. y GREEN, H.: *J. Biol. Chem.*, 178, 655. 1949.
- (12) MIRSKY, A. y BROH-KAHN, R. H.: *Arch. Biochem.*, 20, 1. 1949.
- (13) NAORA, H.: Comunicación personal.
- (14) PAULS, F. y DRURY, D. R.: *Am. J. Physiol.*, 137, 242. 1942.
- (15) RUSZNYÁK, I., FOLDI, M. y SZABÓ, G.: *Experientia*, 3, 420. 1947.
- (16) SOLS, A. y PONZ, F.: *R. esp. Fisiol.*, 2, 283. 1946.
- (17) SOLS, A. y PONZ, F.: *R. esp. Fisiol.*, 3, 207. 1947.
- (18) SOLS, A., VIDAL, S. y LARRALDE, J.: *Nature*, 161; 932. 1948.
- (19) SOULAIRAC, A.: *Ann. d'Endocrinologie*, 8, 377. 1947.
- (20) VERZÁR, F.: *Die Funktion der Nebennierenrinde*. Benno Schwabe, Basel. 1939.

