

Laboratorios de Fisiología de la Facultad de Medicina y del Instituto
Español de Fisiología y Bioquímica
Director: Prof. Corral
(Madrid)

Acción inhibidora de la insulina sobre la secreción ácida del estómago (*)

por
José M.ª de Corral-Saleta **

(Recibido para publicar el 28 de marzo de 1960)

Es de sobra conocido que la insulina produce tanto en el hombre como en el perro que conserve la inervación vagal de su estómago, un aumento del volumen y de la concentración ácida del jugo gástrico segregado.

En el hombre y en los perros con vagos —no anestesiados— la inyección de insulina va seguida de un primer período de inhibición de la secreción gástrica que dura 10-20 minutos (esto si había secreción basal); luego empiezan a aumentar el volumen y la concentración ácida llegando éstos al máximo a los 30-40 minutos. Más tarde van disminuyendo lentamente, unas veces la acidez y el volumen simultáneamente; otras la disminución del volumen precede a la de la concentración ácida.

En el acmé de la curva, la acidez llega a ser 10 veces mayor que la acidez inicial. La duración de la respuesta secretora varía entre una y tres horas.

La cantidad de jugo segregada por la inyección de insulina es del mismo orden que la producida por la inyección de histamina; sin embargo, la acidez y el cloro total alcanzan

(*) Acerca de este trabajo he publicado una nota en las Actas de la II Reunión de la Soc. Esp. Cienc. Fisiol. Barcelona, 1955.

(**) Fue realizado mediante una beca de la Fundación Marquesa de Pelayo.

valores más altos en el jugo inducido por la histamina y, en cambio, hay más moco en el jugo de insulina.

No hace mucho JOGI, STROM y UVNAS (7) estudiando la acción de la insulina sobre la secreción gástrica del gato, hablan que en contra de lo que sucede en el hombre y en el perro, la hormona no estimula esta secreción. Ello constituiría una notable diferencia específica entre el gato y esos animales.

GROSSMAN (5) piensa que los resultados negativos de esos autores eran debidos sencillamente a que no empleaban, según él, dosis suficientemente grandes de insulina para producir hipoglucemia, y ésta es en realidad la que constituye el estímulo.

Dada la diversidad de opiniones, hemos creído interesante examinar con detenimiento los efectos de la insulina sobre la secreción ácida del estómago del gato.

Material y métodos

Utilizamos gatos de peso variable (1,5-3,5 kg) con bolsa total de estómago en la que se conserva su inervación vagal. Se les practicó, además, esofagotomía y traqueotomía. Se les anestesió con cloralosa (60 mg por kilogramo de peso) intraperitoneal o con dial (ácido dialilbarbitúrico) intramuscular, administrándoles 0,5 c. c. por kilogramo de peso.

I) En cinco animales estudiamos la acción de la insulina sobre la secreción basal del estómago. La insulina fue administrada unas veces en inyección intravenosa única a dosis variables (4,6-10,5 unidades/kg); otras veces usamos inyección intravenosa continua de insulina hasta 5,6 unidades en 10 minutos por kilo de peso.

II) Examinamos la acción de la insulina en inyección intravenosa única sobre la secreción constante del estómago inducida por la histamina, también en cinco animales. La histamina fue inyectada intravenosamente de forma continua mediante el aparato de Sálces y Corral Saleta a la dosis de 40 γ /10 minutos de una solución al 1/25.000. Una vez que la secreción gástrica alcanzaba valores constantes inyectábamos la insulina intravenosamente (7-10 unidades/kilo).

En el jugo gástrico determinamos el ClH libre, la acidez total y el cloro total. El ClH libre y la acidez total con el método de Toepfer. El cloro total con el método de Volhard.

En numerosos experimentos determinamos la glucemia en diferentes períodos después de la administración de insulina. El método utilizado fue el de Somogy-Nelson.

Resultados

I) Acción de la insulina sobre la secreción basal del estómago.

En la tabla 1 reproducimos algunas de nuestras observaciones. Vemos en ella que a pesar de las grandes cantidades de insulina inyectadas, la secreción aumenta sólo ligeramente (ordinariamente, no hallamos secreción basal), las cantidades de jugo obtenidas son muy inferiores a las que, según nuestras observaciones, produce la histamina en gatos con bolsa

TABLA 1

Acción de la insulina como único estimulante de la secreción gástrica

Exper. n.º	Animal	Tiempo (1) min.	Volumen c.c.	Unidades de Insul. inyec.		CIH libre (2) g por mil	Acidez total (2) mil g por	Cloro total (3) g por mil
				Total	Kg			
6	Gata de 3,2 Kg	0-50 (4)	0,00	15	4,6	0	0	7
		50-60	0,50					
		60-70	0,50					
		70-80	0,50					
		80-90	0,25					
7	Gata de 2,9 Kg	0-15	0,25	30	10,3	0	1,6	4,3
		15-45 (4)	0,75					
		45-60	1,00					
		60-75	0,75					
		75-90	0,50					
8	Gato de 2,9 Kg	0-10	0,75	2/10 m	0,7	0	0,2	4,5
		10-20	0,50	»				
		20-30	0,15	»				
		30-40	0,25	»				
		40-60 (4)	0,25	4/10 m	1,4			
		60-70	0,50	»				
		70-110 (4)	0,25	»				
		110-120	0,25	8/10 m	2,8			
		120-150 (4)	0,25	»				
		150-160	0,50	»				
		160-170	0,25	»				
		170-180	0,15					
		180-210 (4)	0,25		5,6			
				0	1,7	10,0		

(1) El tiempo se contó a partir de la inyección de insulina.

(2) Expresado en CIH.

(3) Expresado en CINa.

(4) Los valores se refieren a la cantidad de jugo gástrico segregada en 10 minutos. En todo el tiempo que señalo no varió esa cantidad en los distintos periodos de 10 minutos

TABLA 2
Acción de la insulina sobre la secreción gástrica inducida por la histamina (1)

Exper. n.º	Animal	Tiempo (2) min.	Volumen c.c.	Unidades de Insul. inyec.		CIH libre (3) g por mil	Acidez total (3) g por mil	Cloro total (4) g por mil
				Total	Kg			
1	Gata de 1,5 Kg	A						
		280-300 (5)	1,50	15	10	2,6	3,4	6,6
		D						
		300-310	1,50					
		310-320	1,75					
		320-330	1,50	1,4	2,1	6,7		
		330-340	1,50					
		340-350	1,75					
350-360	1,00	0	0,2	—				
360-370	0,50							
2	Gato de 2,5 Kg	A						
		290-310 (5)	2,00	20	9,6	4	4,6	7,9
		D						
		310-330 (5)	1,25					
		330-340	1,00					
		340-360 (5)	0,50	2,3	3,1	—		
360-370	1,00							
3	Gato de 1,7 Kg	A						
		80-110 (5)	1,25	12	7	0	1,5	7,0
		D						
		110-130 (5)	0,75					
		130-150 (5)	0,50	0	1,2	6,4		
		150-190 (5)	0,50					
		190-210 (5)	0,75	0,4	1,6	—		
210-220	1,00							
4	Gato de 2,4 Kg	A						
		50- 80 (5)	3,00	20	8,3	4,2	4,5	8,4
		D						
		80- 90	2,00					
		90-100	1,50					
		100-110	0,50	1,00	2,7	3,3	7,4	
		110-120	1,00					
		120-130	0,50					
130-140	0,50							
140-150	0,75							
5	Gata de 1,7 Kg	A						
		270-300 (5)	1,75	15	8,8	4,3	4,8	8,8
		D						
		300-310	1,50					
		310-330 (5)	0,75	4,1	5,6	8,8		
		330-350 (5)	0,50					
350-370 (5)	0,25	2,3	2,9	6,6				
370-380	0,25							

(1) A = Secreción gástrica inducida por la histamina una vez regularizada.

D = Secreción gástrica después de inyectar insulina.

(2) El tiempo se contó a partir de la inyección de histamina.

(3) Expresado en CIH.

(4) Expresado en ClNa.

(5) Los valores se refieren a la cantidad de jugo gástrico segregada en 10 minutos. En todo el tiempo que señalo no varió esa cantidad en los distintos períodos de 10 minutos.

total de estómago. En ninguno de nuestros gatos existía ClH libre en el jugo producido por la insulina. La acidez total se mantiene siempre por debajo de la que, al cabo del mismo tiempo, posee el jugo gástrico inducido por la histamina. El cloro total aumenta con la insulina en proporción análoga a la del jugo histamínico.

II) Acción de la insulina sobre la secreción gástrica constante inducida por la histamina.

Exponemos los resultados de este experimento en la tabla 2. Vemos que en todos nuestros gatos la insulina produce una disminución marcada de la cantidad de jugo gástrico segregado por la histamina. En cuatro de ellos (2, 3, 4, 5) el descenso se produce ya en los 10 primeros minutos después de inyectar la insulina, pero en todos los casos sólo a los 40-60 minutos de la inyección se llega a los valores más bajos. El ClH libre y la acidez total baja fuertemente en los gatos 1, 2, 4 y 5 en que la acidez era propia de un jugo de histamina. En el gato 3 en cuyo jugo gástrico no había ClH libre y la acidez total era baja, la insulina apenas alteró la acidez. El cloro total descendió apreciablemente en los gatos 4 y 5.

En nuestros experimentos la insulina hizo descender siempre la glucemia, aunque en grados diversos. En varios de aquéllos llegó a valores de 30 mg de glucosa por 100 c. c. de sangre.

Discusión

La insulina, pues, como único estimulante en nuestros gatos no produce secreción ni remotamente comparable con la que origina la histamina. Nuestros resultados confirman, por tanto, las observaciones de UVNAS y *col.* (l.c.), a aquéllos no alcanzan las objeciones que hace GROSSMAN a estos últimos. Las glucemias en nuestros experimentos alcanzaron valores hasta de 30 mg de glucosa por 100 c. c. de sangre, y para que la hipoglucemia produzca estímulo es necesario, según KALK y MEYER (9), que se reduzca el azúcar de la sangre, por lo menos a 50 mg por 100 c. c. ROHOLM (14) y HOLLANDER (6) creen que se puede iniciar la secreción antes de llegarse a este grado de hipoglucemia, pero de todos modos no se puede dar, dicen, como negativo un resultado sin haber logrado, por lo menos, esa reducción del azúcar sanguíneo.

NECHELES (12) halla que las hipoglucemias intensas producen en el perro con bolsas de estómago inervadas, aumentos pequeños y, a veces, hasta depresión de la secreción; el mayor estímulo se conseguiría con hipoglucemias moderadas.

KNELLER y NASSET (11), que están de acuerdo con NECHELES,

llaman hipoglucemias moderadas a las comprendidas entre 25 y 50 mg por 100 c. c. de sangre, y graves (fuertes) a las que bajan de 25 mg.

A pesar de estas diferencias entre nuestros resultados y los de otros autores no creemos que haya aquí ninguna diferencia entre especies animales. El que la insulina no produzca efecto en la secreción de nuestros gatos se debería, para nosotros, sencillamente a la anestesia a que están sometidos.

Efectivamente QUIGLEY y TEMPLETON (13) observan en el perro anestesiado con barbitúricos, que la administración de 40-500 unidades de insulina no van seguidas de aumento de secreción. En algunos de sus casos esto pudo haber sido debido —aun prescindiendo de la anestesia— a que las dosis de insulina administradas fueran excesivamente grandes, pero JOGI y UVNAS (8) con dosis más correctas hallan también en el perro que la cloralosa, y más aún el nembutal son capaces de inhibir la secreción gástrica producida por la insulina. Nosotros no hallamos diferencia entre los gatos anestesiados con cloralosa y los gatos con dial.

También hemos estudiado la acción de la insulina sobre la secreción constante inducida por la histamina. Es decir, hemos repetido en cierto modo en el gato, los experimentos de KARVINEN y KARVONEN (10) en el perro con estómago de Heidenhain, pero con dos diferencias esenciales: los perros de KARVINEN y KARVONEN habían sufrido una denervación parasimpática satisfactoria, si bien no total y además no estaban anestesiados. Nuestros gatos anestesiados conservaban completa su intervención parasimpática.

Según vemos, nuestros resultados confirman en el gato lo hallado por aquellos autores en el perro. No hay tampoco en esto diferencia entre las dos especies animales.

De las observaciones hechas tanto por otros autores como por nosotros, y que acabamos de exponer resulta, en suma, lo siguiente:

La insulina origina tanto en el perro como en el hombre *no anestesiado* y con estómago que *conserva su inervación* una excitación central vagal que obra produciendo secreción gástrica o aumentándola si ya existía. No se sabe qué ocurriría en el gato en las mismas condiciones: un gato sin anestesiar no sería «cómodo» de emplear para observaciones de este tipo.

El perro con estómago *inervado*, *anestesiado* con cloralosa o barbitúricos no muestra ese aumento de secreción. Lo mismo observamos nosotros que sucede en el gato.

Tampoco la insulina produce secreción gástrica en el perro *no anestesiado*, pero con estómago *denervado*.

Los perros *anestesiados* y con estómago *denervado* muestran, por la acción de la insulina, una disminución de la secreción inducida por la histamina.

En perros con *estómago de Heidenhain* y no *anestesiados* a los que se estimula la secreción gástrica por el «mecotan», la insulina inhibe la secreción [BURSTALL y SCHOFIELD (1 y 2)].

La secreción inducida por la histamina en el gato con su *inervación intacta y anestesiado*, no es aumentada, sino disminuida, según vemos nosotros.

Parece, pues, necesario distinguir en la hipoglucemia producida por la insulina, una doble acción sobre la secreción de las células parietales :

Una acción estimuladora central que cesa por la anestesia y necesita el concurso de los vagos ; y otra acción periférica directa sobre las células parietales, que no necesita vagos y que no es alterada por la anestesia, que es inhibidora.

La acción inhibidora sobre la secreción que la insulina origina, pudiera ser, no obstante, también central y no periférica como nosotros decimos. Podría suponerse efectivamente que la hipoglucemia no sólo excita los centros parasimpáticos que son estimuladores de la secreción, sino los simpáticos que son inhibidores.

CODE (4) no ha logrado resolver si en el simpático hay o no fibras inhibidoras de la secreción gástrica, y si éstas, en el caso de existir, son capaces de inhibir la secreción gástrica por la histamina, pero los trabajos de BYKOV (3) utilizando perros con estómago pequeño, modificación del Pavlov clásico, que conserva la inervación simpática y parasimpática, cree haber demostrado que la región pilórica está inervada por el simpático y la región cardial por el vago. Este ejercería una acción inhibidora sobre las fibras simpáticas, y el simpático ejerce acción inhibidora sobre la secreción.

Resumen

1.º La insulina o más precisamente la hipoglucemia que ella provoca actúa directamente sobre las células parietales del estómago, inhibiendo su secreción. Se revela esta acción inhibidora cuando suprimimos por la vagotomía los efectos de la acción estimuladora central de esta hormona.

2.º La insulina produce inhibición de la secreción inducida por la histamina en los gatos con vagos cuando éstos están anestesiados.

3.º La anestesia suprime la acción central de la insulina, estimuladora de la secreción, y deja persistir la acción directa inhibidora sobre las células gástricas, o bien la acción central estimuladora de los centros simpáticos inhibidores.

Summary

Inhibiting action of insulin on the acid secretion of the stomach

The action of insulin upon the gastric secretion of man and dog while keeping intact the vagal innervation is well known. On the contrary, the effects of this substances on the cat is a point of discussion.

In man and dog —with vagii not anesthetized— the parenteral administration of insulin, not mattering the way used, produces an increase of gastric secretion which reaches its maximum in 30-40 minutes.

In the cat, FOGI, STROM and UVNÅS, observed that insulin has no effect over the gastric secretion. GROSSMAN attributes the divergence to the fact that they used insufficient quantities of insulin to provoke an hypoglycemia capable of stimulating the vagal centers.

We find it interesting to study again this subject in order to make clear the differences.

We used cats in which we made a «total bag of the stomach» conserving the vagal innervation. These cats were anesthetized with dial or chloralose, sometimes only intravenous injection of insulin was used using doses reaching 10 units per kg of weight. Other times a continuous intravenous injection was used, administrating up to 0.56 units per kg of weight per minute. We studied the action of insulin over the basal secretion of the stomach and over the secretion induced by the continuous injection of histamine.

In Table I we registered the effects of insulin as the only stimulant over the basal secretion of the stomach. In it we see that not mattering the great quantities of insulin injected the secretion lightly increases (generally we do not find basal secretion). The quantities of juice obtained are much lower than those obtained with histamine in cats in the same conditions.

There is no free HCl in the juice produced by insulin and the total acidity is always maintained below that induced by histamine acting over the same period. On the contrary, the total Cl⁻ increases in a similar proportion to that of the juice induced by histamine.

In table II we see the results of the action of insulin over the constant gastric secretion induced by histamine. In all our cats, the insulin reduces noticeably the volume of the segregated juice, reaching the lowest values 40-60 minutes later. The free HCl and the total acidity descend noticeably also.

In all our experiments, insulin caused a decrease in the glycemia although in different grades. In several of them it reached 30 mg glucose per 100 c. c. of blood.

Using insulin as the only stimulant does not produce in our cats a secretion able to be compared to that induced by histamine.

The observations of UVNAS and colaborators agree with our results, not mattering GROSSMAN's objections to them. The glycemia values reached in our experiment were as high as 30 mg and KNELLER and NASSET find in dogs that hypoglycemias between 25 and 50 mg are the best stimuli for secretion.

We attribute the lack of secretion in our cats to the fact that observations were made under anesthesia. The studies of the action of insulin on the gastric secretions of dog and man had been made generally in individuals without anesthesia and there lies the difference (QUIGLEY and TEMPLETON; FOGI and UVNAS).

Insulin, in our experiments, lowers the constant secretion induced by histamine, the same thing that KARVINEN and KARVONEN found in unanesthetized dogs with the Heidenhain stomach.

In anesthetized cats, but with innerved stomach, insulin provokes a lowering of histamine secretion. We distinguish a double action for the hypoglycemia provoked by insulin: one peripheric over the parietal cells of the stomach and another central stimulating action that is blocked by anesthesia and needs the concurrence of the vagii.

From our observations results that insulin exerts over the gastric secretion of the cat the same action as over the dog's. The increase of the stomach secretion originated by the excitation of the vagal centers by insulinic hypoglycemia observed in man and dog without anesthesia is not produced in the cat or in the dog anesthetized with barbiturates or chloralose. The secretion produced by histamine is inhibited by the action of insulin as much in the dog as in the cat. The inhibitory action observed in dogs without vagii is also produced as we see, in the cat with vagii but anesthetized. Insulin's action over the gastric secretion will be double for us: there is a central stimulating action over the gastric secretion that disappears by the anesthesia and which needs the concurrence of vagii; another with peripheric and direct action over the parietal cells without need of the vagii and that is not altered by the anesthesia and has an inhibitory action.

Bibliografía

- (1) BURSTALL y SCHOFIELD: *J. Physiol.*, **115**, 19 P, 1951.
- (2) BURSTALL y SCHOFIELD: *J. Physiol.*, **115**, 72 P, 1951.
- (3) BYKOV: Rapports del XX Congreso Int. de Fisiol., Bruselas, 1956.
- (4) CODE: *Pharm. Rev.*, **3**, 59, 1951.
- (5) GROSSMAN: *Physiol. Rev.*, **30**, 1, 1950.
- (6) HOLLANDER: *Gastroent.*, **11**, 419, 1945.
- (7) JOGI, STROM y UVNAS: *Acta Physiol. Scand.*, **17**, 206, 1949.
- (8) JOGI y UVNAS: *Acta Physiol. Scand.*, **17**, 212, 1949.
- (9) KALK y MEYER: *Ztschr. f. clin. med.*, **120**, 692, 1932.
- (10) KARVINEN y KARVONEN: *Acta Physiol. Scand.*, **27**, 350, 1952.
- (11) KNELLER y NASSET: *Amer. J. Physiol.*, **89**, 159, 1948.
- (12) NECHELES, OLSON y SCRUGSS: *Fed. Proc.*, **62**, 1, 1942.
- (13) QUIGLEY y TEMPLETON: *Amer. J. Physiol.*, **39**, 91, 475, 1929.
- (14) ROHOLM: *Acta med. scand.*, **73**, 472, 1930.