

Instituto Español de Fisiología y Bioquímica
Laboratorio de Fisiología Animal
Universidad de Santiago de Compostela

Influencia del rubidio en la absorción de glucosa por el intestino delgado de rata

por

P. Fernández-Otero*, J. Bello y J. Larralde

(Recibido para publicar el 30 de noviembre de 1963)

El transporte activo de algunos monosacáridos es un proceso notablemente influido por la presencia de una adecuada concentración de iones en la misma asa intestinal donde se absorbe el azúcar. A partir de los recientes trabajos llevados a cabo con la técnica *in vitro* por RIKLIS y QUASTEL (8), así como por los de CSAKY (3) y CRANE (2), el sodio parece imprescindible para que la glucosa se absorba activamente a través del epitelio intestinal. El aumento de la absorción de glucosa por la adición de sodio lo hemos encontrado también nosotros *in vivo* en trabajos anteriores (5), a la vez que hallamos un efecto contrario por la adición de otros cationes como el litio o el potasio (1).

Dadas las diferencias encontradas con Tōs-cationes alcalinos ensayados, respecto a su influencia sobre la absorción de monosacáridos, en el presente trabajo intentamos contribuir al conocimiento de la acción del rubidio en el transporte activo de la d-glucosa.

Material y métodos

Como en trabajos anteriores, seguimos la técnica *in vivo* de absorciones

sucesivas, en la misma asa del mismo animal (9). Las experiencias se verificaron con ratas blancas de 100 a 200 gramos de peso. Se anestesiaron con solución de etiluretano al 12 %, empleando 1 ml. por cada 100 grs. de peso. Previa laparatomía, se aislaron asas intestinales de unos 15 a 30 cm. de longitud, según los casos. La perfusión se llevó a cabo con una presión de repleción de 12 cm. de agua.

Durante las experiencias se mantuvieron los animales en cámaras de temperatura constante para evitar las variaciones debidas al déficit en la termorregulación, por la anestesia.

La glucosa se empleó a una concentración hipotónica de 150 mM, y se determinó según el método de NELSON-SOMOGY (6).

El rubidio lo ensayamos en forma de cloruro de rubidio a concentraciones de 5, 15, 30, 60 y 77 miliequivalentes por litro.

Cada animal se sometió a cuatro períodos de absorciones sucesivas de 30 minutos cada uno. Al principio de las experiencias y antes de cada período de

* Con una beca de Protección Escolar.

absorción se lavó la mucosa intestinal con solución isotónica de cloruro sódico al 0,9 %.

Resultados

En las tablas que siguen resumimos nuestros resultados experimentales. En ellas se indican el número de animales empleados en cada grupo de experiencias, la concentración del catión presente en el asa, los micromoles de glucosa absorbidos por centímetro de intestino en las primeras absorciones y los tantos por ciento de inhibición del azúcar absorbido en los restantes períodos con relación al primero, que se considera como normal.

Los micromoles de glucosa absorbidos por centímetro en la primera absorción, o los correspondientes tantos por ciento de inhibición en las restantes, se expresan por su valor medio acompañado de su error típico correspondiente.

En primer lugar hemos estudiado la acción directa del rubidio cuando se halla disuelto en la misma solución de glucosa a absorber. Los datos expresados en la tabla I indican que el rubidio presenta una acción inhibidora en la absorción de glucosa 150 mM. Hemos estudiado el efecto de concentraciones de rubidio de 5, 15, 30, 60 y 77 mili-

equivalentes. La inhibición es estadísticamente significativa para una probabilidad de $P < 0,01$. Como se ve en la tabla, el efecto se acentúa a medida que crece la concentración del ion presente en el asa, aunque no es directamente proporcional al incremento de dicha concentración. Así pues, la cuantía de la inhibición producida por la presencia de 60 miliequivalentes de rubidio no es doble de la que ejerce una de 30, ni la de esta concentración duplica la de 15 miliequivalentes. A partir de 5 miliequivalentes la inhibición ya es manifiesta, con 15 ésta alcanza un valor de 20,5 %, con un error típico de $\pm 2,5$, y con 30 miliequivalentes el rubidio produce una inhibición de 36 % $\pm 3,0$, acercándonos a la máxima lograda, la de un 38,9 $\pm 3,2$ con 77 miliequivalentes de rubidio.

Estos datos manifiestan que en nuestras condiciones experimentales — técnica *in vivo* sobre intestino de rata — el rubidio es claramente inhibidor, y esta inhibición presenta algunas características especiales frente a otros inhibidores estudiados por nosotros (4). Así, análogamente a los cationes litio y potasio, su presencia induce un descenso en la absorción de glucosa, pero frente a los anteriores, el rubidio se diferencia en no presentar la típica reversibilidad

TABLA I

Influencia del rubidio sobre la absorción intestinal de glucosa 150 mM, cuando se halla presente en la misma asa intestinal. Tiempo de absorción: treinta minutos. Valores medios con su error típico.

Animales núm.	[Rb ⁺] meq/l.	Absorción normal $\mu\text{M}/\text{cm}$.	Inhibición %		
			2.ª Absor. con Rb ⁺	3.ª Absor. sin Rb ⁺	4.ª Absor. con Rb ⁺
4	77	20,6 \pm 2,8	24,6 \pm 2,6	21,2 \pm 2,0	38,9 \pm 3,3
4	60	21,2 \pm 0,8	23,5 \pm 2,2	19,6 \pm 2,3	36,0 \pm 3,0
3	60	18,7 \pm 0,4	23,0 \pm 1,0	29,8 \pm 2,6*	36,6 \pm 2,8
6	30	21,0 \pm 1,0	17,1 \pm 1,3	13,3 \pm 1,2	30,0 \pm 2,0
5	15	20,5 \pm 2,0	11,0 \pm 1,6	7,7 \pm 0,9	20,5 \pm 2,5
4	5	20,9 \pm 1,6	4,5 \pm 0,7	1,1 \pm 0,2	6,0 \pm 0,8

(*) Bajo la acción de 60 meq./ml. de Rb⁺ en el asa.

TABLA II

Absorción de glucosa 150 mM por el intestino delgado de rata, bajo la acción conjunta de los iones rubidio y sodio la misma asa. Tiempo de absorción: treinta minutos. Valores medios con su error típico.

Animales núm.	meq/l. [Rb ⁺] [Na ⁺]		Absorción normal μ M/cm.	Inhibición %		
				2.ª Absor. con Rb ⁺ y Na ⁺	3.ª Absor. sin Rb ⁺ y Na ⁺	4.ª Absor. con Rb ⁺ y Na ⁺
4	60	60	20,8 ± 1,5	17,0 ± 1,1	11,2 ± 0,8	30,0 ± 1,8
4	30	30	20,3 ± 0,6	11,5 ± 1,1	8,8 ± 1,0	22,5 ± 1,8
4	30	30	18,5 ± 1,0	5,1 ± 0,6	1,8 ± 0,4	6,9 ± 0,8
3	5	5	21,1 ± 0,5	0,0	0,0	0,0

de las acciones del litio y potasio después del lavado de la mucosa intestinal con solución isotónica de cloruro sódico.

En efecto, como puede verse en la tabla anterior, la inhibición permanece, aun cuando el rubidio desaparezca de la solución de glucosa a absorber — tercera absorción —, y a pesar de haber lavado previamente el asa intestinal con solución isotónica de cloruro sódico.

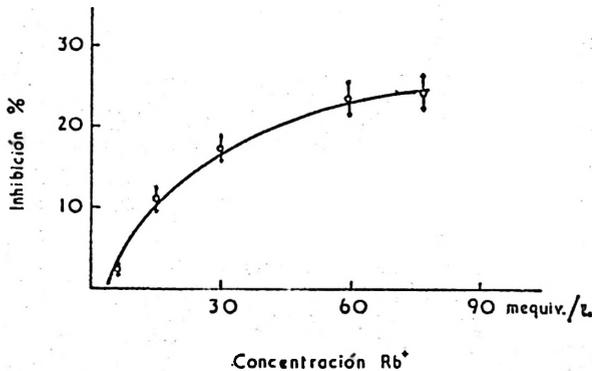


FIG. 1. Influencia de la concentración del rubidio sobre la absorción intestinal de glucosa 150 mM. Valores medios con sus errores típicos.

Esta respuesta del rubidio a la influencia del lavado con cloruro sódico nos llevó a estudiar la acción conjunta de los iones rubidio y sodio sobre la absorción de glucosa. Este estudio tenía especial interés en vista de los datos obtenidos en trabajos anteriores por los que pudimos comprobar el efecto neutralizador del sodio sobre las inhibiciones de litio y potasio. La tabla II reúne los datos de estas experiencias. Como se deduce del estudio estadístico de los datos comparativos en las tablas I y II, el sodio se muestra incapaz de neutralizar la acción inhibidora del rubidio a las concentraciones de 15, 30 y 60 miliequivalentes por litro. No obstante, existe una disminución en los efectos. A la concentración de 5 miliequivalentes el rubidio queda neutralizado.

En vista de estas características propiedades del rubidio, y con el fin de aclarar si la acción del rubidio fuera consecuencia de un efecto superficial sobre la membrana intestinal, hemos llevado a cabo experiencias en las cuales

TABLA III

Absorción intestinal de glucosa 150 mM bajo la acción directa del ion rubidio en la misma asa. Después de la segunda absorción se desioniza la mucosa intestinal con solución de verseno al 1%. Tiempo de absorción: treinta minutos. Valor medio con su error típico.

Animales núm.	[Rb ⁺] meq/l.	Absorción normal μ M/cm.	Inhibición %		
			2.ª Absor. con Rb ⁺	3.ª Absor. sin Rb ⁺	4.ª Absor. sin Rb ⁺
4	60	18,2 ± 0,6	22,7 ± 1,4	17,9 ± 1,7	24,4 ± 2,3
3	30	21,2 ± 1,2	17,4 ± 1,6	12,5 ± 1,0	19,2 ± 1,8

TABLA IV

Absorción de glucosa 150 mM bajo la acción del rubidio colocado en asa distinta. Tiempo de absorción: treinta minutos. Valor medio con su error típico.

Animales núm.	[Rb ⁺] meq/l.	Absorción normal μM/cm.	Inhibición		
			2.ª Absor.	3.ª Absor.	4.ª Absor.
3	100	21,3 ± 1,6	0,0	0,0	0,0
5	77	19,1 ± 0,4	0,0	0,0	0,0
4	60	19,8 ± 0,8	0,0	0,0	0,0

la mucosa se desioniza después de la segunda absorción con una solución de verseno al 1 %. Si la acción inhibitoria del rubidio se debe a un efecto superficial sobre la membrana, la acción del verseno debería dar lugar a la recuperación en la intensidad de la absorción, o al menos, a una reducción del efecto inhibitorio.

Los resultados de la tabla III ponen de manifiesto cómo la desionización por verseno no tiene influencia sobre los efectos del rubidio, ya que, a pesar del lavado del asa con solución de verseno y solución isotónica del cloruro sódico, la inhibición se acentúa en los períodos siguientes de absorción, incluso bajo la ausencia del rubidio en la solución de glucosa a absorber. Así pues, el rubidio presenta una acción penetrante en la mucosa intestinal.

Con el fin de establecer si esta acción es local, o, por el contrario, las inhibiciones encontradas fueran consecuencia de un efecto tóxico general, hemos llevado a cabo unas experiencias en las que la absorción de glucosa tiene lugar bajo la influencia indirecta de los iones rubidio, colocados en un asa distinta a la que se absorbe el azúcar. Los resultados de la tabla IV indican que bajo estas condiciones el rubidio no presenta ningún efecto sobre la absorción de glucosa por el intestino de rata.

Discusión

Según estos resultados, el rubidio se

manifiesta constantemente como inhibidor de la absorción activa de glucosa. No hemos podido confirmar el efecto estimulante encontrado por RIKLIS y QUASTEL (8).

En trabajos anteriores hemos visto cómo el sodio favorece la absorción *in vivo* de la glucosa, así como la imposibilidad de sustituirlo por el litio o potasio, que, por el contrario, inhiben dicha absorción.

El rubidio se nos presenta en este trabajo como uno de los inhibidores más eficaces dentro de los cationes alcalinos en la absorción de glucosa. Aun cuando se comporta en líneas generales de un modo análogo al litio y potasio, difiere de ellos por no ser neutralizado tan eficazmente por el sodio. En efecto, en las tablas II y III se observa que, ni por el lavado de la mucosa con cloruro sódico, ni por la adición de una cantidad equivalente de sodio a la de rubidio presente, se anulan los efectos de este último.

Otra diferencia entre los últimos cationes ensayados y el rubidio es la de que este último es incapaz de provocar un descenso en la absorción de azúcar cuando se coloca simultáneamente en asa intestinal distinta a la del azúcar, dato que indicaría la escasa absorción del rubidio y su efecto local en las inhibiciones encontradas.

Por otra parte, PONZ y LLUCH (7) han estudiado los efectos inhibitorios de una serie de cationes como hierro, cobre,

mercurio, torio, ion uranilo, etc. En algunos casos las inhibiciones encontradas con estos cationes desaparecían después de un lavado de la mucosa con una solución de EDTA al 1 %. Así, el EDTA logra suprimir totalmente las inhibiciones provocadas por el ion torio o uranilo, lo que induce a pensar que estos iones deben formar complejos en la superficie absorbente con algún componente de la membrana celular relacionado con el transporte, por lo que su acción no puede considerarse inespecífica.

En este sentido la acción del rubidio, que no se elimina por el lavado con el verseno, se nos presenta de modo análogo a las del hierro, mercurio, etc., como inespecífica y análoga a la de otros cationes de acción preferentemente endotelial, si bien había que tener en cuenta la propia acción del verseno (10).

Resumen

Se ha estudiado con la técnica de absorciones sucesivas, «in vivo» la influencia del CIRb sobre la absorción intestinal de la D-glucosa.

El CIRb da lugar a una inhibición, estadísticamente significativa a partir de 5 meq/l de Rb⁺; con 15 meq/l ésta alcanza valor de 20,5 % ± 2,5 y con 30 meq/l la inhibición es de 36 % ± 3,1. La máxima inhibición de un 38,9 % ± 3,3 se alcanzó con 77 meq/l de Rb⁺.

Esta inhibición — frente a la que encontramos con el potasio y litio — no desaparece por el lavado de la mucosa con solución isotónica de cloruro sódico.

Tampoco el sodio es capaz de neutralizar los efectos del rubidio sobre la absorción de glucosa cuando ambos están presentes simultáneamente en la misma asa a concentraciones equimoleculares.

Cuando el rubidio se coloca en asa distinta a la de la glucosa no aparece efecto inhibitorio sobre la absorción de esta última.

La desionización por verseno no tiene influencia sobre los citados efectos del rubidio.

Summary

Effect of Rb⁺ on the glucose absorption by the small intestine of the rat

A study has been made of the effect of Rb⁺ on the absorption of glucose by the small intestine of the rat, with the *in vivo* technique of SOLS and PONZ (9).

The concentrations tested were of 150 mM glucose and 6, 15, 30, 60 and 77 meq/l of Rb⁺.

On each animal four successive absorptions were carried out, of thirty minutes each; the first and third with a solution of pure glucose, the second and fourth with a solution of glucose plus Rb⁺.

An inhibition has been obtained which varies, although not lineally, with the concentration of cation. The inhibition found are statistically significant for any concentration of Rb⁺ (T. I.).

In no case have we been able to demonstrate an increase in the absorption of glucose by addition of rubidium, as was described by RIKLIS and QUASTEL (8) on guinea pigs *in vitro*.

The inhibiting effect of the Rb⁺ is not neutralized by the presence in the same loop of the equivalent quantity of Na⁺ (T. II), nor it appears when the Rb⁺ is in a different loop from that of glucose (T. IV) [Unlike what was found with potassium (5) and lithium (1)].

The inhibition by Rb⁺ persists even after washing the intestine with a solution of 1 % EDTA. (T. III.)

Bibliografía

- (1) BELLO, J., P. FERNÁNDEZ-OTERO, E. DURÁN y J. LARRALDE: *R. esp. Fisiol.* **19**, 63-72, 1963.
- (2) CRANE, R. K., D. MILLER and I. BIHLER: *Membrane Transport and Metabolism*, Czechoslovak, Academy of Sciencia Press, Praga, p. 439, 1961.

- (3) CSAKY, T. Z. and M. THALES : *J. Physiol.*, (London), **151**, 59, 1960.
- (4) LARRALDE, J., GIRALDEZ, A. y RON-NOYA, J. : *R. esp. Fisiol.*, **17** 193, 1961.
- (5) LARRALDE, J., J. BELLO y P. FERNÁNDEZ-OTERO : *R. esp. Fisiol.*, **18**, 127, 1962.
- (6) NELSON, N. : *J. Biol. Chem.*, **153**, 375, 1944.
- (7) PONZ, F. y LLUCH, M. : *R. esp. Fisiol.*, **16**, 309, 1960.
- (8) RIKLIS, E. and J. H. QUASTEL : *Can. J. Biochem. and Psysiol.*, **36**, 347, 1958.
- (9) SOLS, A. y F. PONZ : *R. esp. Fisiol.*, **2**, 283, 1955.
- (10) VARNA, S. D. and S. BANERJEE : *Ind. Jour., Med. Res.*, **51**, 507-511, 1963.