

Efectos del dipiridamol sobre la absorción de glucosa en el intestino de rata *in vitro*

B. Herreros, E. Barbosa y M. Sopena

Departamento de Fisiología y Departamento de Anatomía
Facultad de Medicina
Universidad de Valladolid
(España)

(Recibido el 27 de abril de 1972)

B. HERREROS, C. BARBOSA and M. SOPENA. *Effects of Dipyridamol on Glucose Absorption by Rat Small Intestine in vitro*. R. esp. Fisiol., 28, 193,196. 1972.

The effect of Dipyridamol on glucose absorption was studied in everted sacs of rat small intestine incubated in Krebs-Ringer-bicarbonate solution. The drug (0.5 mM) did not show any effect when it was added only to the mucosal fluid. However, when Dipyridamol was added to the serosal fluid, it produced a small but significant inhibition of glucose utilization by the tissue, which resulted in an increased net transfer of sugar to the serosal side and a rise of the serosal/mucosal concentration ratios at the end of incubation. The mucosal uptake of glucose (entry of sugar into the cells from the mucosal fluid) was not changed by the drug.

Aunque el efecto mejor conocido del dipiridamol (DPD) [2,6-bis dietanolamina-4,8-dipiperidino-pirimido (5,4-d) pirimidina] es su acción vasodilatadora, la cual puede explicarse por inhibición del enzima adenosín-desaminasa (1, 7), se ha sugerido también que esta droga puede ejercer efectos metabólicos adicionales que se traducirían en un mejoramiento del balance energético de la célula (5). En razón de esta posibilidad, nos ha parecido de interés estudiar el efecto del DPD sobre un proceso celular concreto, energía-dependiente, como es la absorción activa de glucosa en el intestino delgado.

Material y métodos

La técnica empleada para el estudio de la absorción de glucosa ha sido la de los

sacos de intestino evertido de WILSON y WISEMAN (12). Se utilizaron ratas machos Wistar, no mantenidas en ayuno, y de cada animal se prepararon cuatro saquitos de 3 a 4 cm de longitud, del segmento de yeyuno situado distalmente a partir de 10 cm medidos desde el píloro. Dos de los sacos se incubaron como controles y los otros dos con la adición de DPD, procurando alternar la distribución de los mismos en experimentos sucesivos para minimizar el efecto de las posibles diferencias en la absorción debidas a la posición de cada saquito en el segmento original de yeyuno.

Los sacos se llenaron con solución Krebs-Ringer-bicarbonato (9), a pH 7.4, con glucosa 5 mM, y se incubaron en matraces cerrados (125 ml de capacidad), a 37° C, con agitación, durante una hora, en

un volumen de 10 ml de la misma solución, con atmósfera de 5 % CO₂-95 % O₂.

En una primera serie de experimentos, el DPD se añadió a los 10 ml de medio de incubación (líquido mucosal), y en otra serie de experiencias la droga se añadió al líquido de llenado de los saquitos (líquido serosal). En uno y otro caso, la concentración final de DPD fue 0,5 mM.

Las determinaciones de glucosa en los líquidos seroso y mucoso al final de la incubación se realizaron con el método de la glucosa-oxidasa, empleando el enzima y reactivos de Boehringer (Mannheim). Se observó que el DPD podía interferir con el método por un efecto decolorante (¿reductor?) sobre el cromógeno; en las condiciones de nuestras determinaciones, el error introducido por este factor era inferior al 4 %, por lo que no se realizó ninguna corrección de los resultados.

Los volúmenes de líquido serosal inicial y final y el peso final del tejido se calcularon a partir del peso inicial del saco lleno, el peso final del saco lleno y el peso del saco vacío al final de la incubación. Con estos datos se calcularon los siguientes valores para cada saquito:

a) *Cociente de concentración final serosal-mucosal.* El cociente de la concentración final de la glucosa en el líquido serosal y la concentración final en el líquido mucosal.

b) *Captación mucosal.* La cantidad de glucosa que desaparece del líquido mucosal (mg/100 mg de tejido).

c) *Transporte neto.* La cantidad neta de glucosa que es transferida al líquido serosal (mg/100 mg de tejido).

d) *Consumo por el tejido.* La cantidad de glucosa que desaparece de los líquidos de incubación, es decir, la diferencia entre la captación mucosa y el transporte neto (mg/100 mg de tejido).

El análisis estadístico de los resultados se hizo aplicando el t-test de Student.

Resultados

En la tabla I se presentan los resultados obtenidos en los experimentos en los que el DPD se añadió solamente al líquido mucosal. Para ninguno de los cuatro valores calculados se observan diferencias estadísticamente significativas entre los sacos controles y los incubados con la droga. Es de señalar, únicamente, que los valores medios obtenidos en esta primera serie de experimentos son ligeramente más altos que los que se obtuvieron en la segunda serie (tabla II), lo que pudiera ser explicable por una diferencia en los pesos medios de los dos lotes de animales empleados (265 g y 215 g, respectivamente).

En la tabla II se presentan los resultados obtenidos con la adición de DPD al líquido serosal de la preparación. Se observan en este caso claras diferencias entre los sacos controles y los incubados con la droga, produciendo esta última una disminución del consumo de glucosa por el tejido, lo que se acompaña de un aumento del cociente de concentración final serosal-mucosal y del transporte neto de azúcar al lado serosal de la preparación. Sin embargo, en estos experimentos el DPD tampoco produce modificación significativa de la captación mucosal de glucosa.

Tabla I. *Absorción de glucosa por el Intestino de rata in vitro. Dipiridamol en el líquido mucosal.*

Los valores son medias \pm E.S.M. La captación mucosal, el transporte neto y el consumo, están expresados en mg de glucosa/100 mg de peso húmedo final de tejido/hora. Número de sacos por grupo, 8. n.s.: diferencias no significativas.

	Controles	Dipiridamol	P
Cociente serosal/mucosal	7,80 \pm 1,40	6,91 \pm 0,72	n.s.
Captación mucosal	1,91 \pm 0,10	1,99 \pm 0,10	n.s.
Transporte neto	0,47 \pm 0,07	0,46 \pm 0,06	n.s.
Consumo por el tejido	1,44 \pm 0,05	1,53 \pm 0,07	n.s.

Tabla II. Absorción de glucosa por el intestino de rata *in vitro*. Dipiridamol en el líquido serosal.

Los valores son medias \pm E.S.M. La captación mucosal, el transporte neto y el consumo, están expresados en mg de glucosa/100 mg de peso húmedo final de tejido/hora. Número de sacos por grupo, 20.

	Controles	Dipiridamol	P
Cociente serosal/mucosal	5,63 \pm 0,75	8,26 \pm 1,23	
Captación mucosal	1,75 \pm 0,08	1,79 \pm 0,08	
Transporte neto	0,34 \pm 0,05	0,53 \pm 0,05	<0,025
Consumo por el tejido	1,41 \pm 0,04	1,26 \pm 0,04	<0,050

Discusión

Los resultados obtenidos indican que el DPD modifica ligera, pero significativamente, algunos de los valores relacionados con la absorción de glucosa por el intestino de rata *in vitro*, aunque solamente cuando la droga es añadida al líquido seroso de la preparación. Puesto que el sistema transportador específico para monosacáridos está localizado en la membrana del polo luminal de las células del epitelio de la mucosa (2, 6, 8), la falta de efectos cuando el DPD se añade al líquido mucosal sugiere que la droga no interacciona directamente con el sistema transportador, accesible por esta vía. De otro lado, los datos de la tabla II indican que el DPD puede modificar el metabolismo del tejido, con el aparente resultado de aumentar la eficiencia global del proceso de transferencia de glucosa al lado serosal de la preparación.

La discrepancia en los efectos observados según se añada el DPD al líquido serosal o al líquido mucosal, sugiere que la droga tiene más fácil acceso a las células en el primero de los casos. Este comportamiento está de acuerdo con la idea de que la principal barrera que se opone a la difusión simple, no mediada por transpor-

tadores específicos, está localizada en el polo luminal de las células epiteliales (3).

En las condiciones de nuestros experimentos, el intestino de rata consume normalmente alrededor de un 75 % del total de la glucosa que es captada del líquido mucosal (4), siendo las propias células de la mucosa las que catabolizan más del 80 % del azúcar total que desaparece (10, 11). Los datos de la tabla II sugieren que el aumento del transporte neto de glucosa al lado serosal de la preparación en presencia de DPD, con el consiguiente aumento del cociente de concentración final serosal-mucosal, es debido a la inhibición que la droga produce en el consumo de glucosa por el tejido.

El hecho de que en presencia de DPD no disminuya la captación mucosal de glucosa, a pesar de que se inhibe ligeramente su utilización por el tejido y de que el gradiente de concentración contra el que se transporta es superior al de los sacos controles, pudiera ser interpretado como evidencia indirecta de que la droga mejora el rendimiento energético de las células absorptivas. No obstante, aunque normalmente es la propia mucosa la que consume la mayor parte de la glucosa utilizada, no se puede descartar la posibilidad de que los efectos observados sean debidos en parte a inhibición por el DPD del consumo de glucosa en el tejido muscular del intestino.

Resumen

Se estudia el efecto del dipiridamol sobre la absorción de glucosa por el intestino de rata *in vitro*. La droga no muestra efecto alguno cuando se añade al líquido mucosal de la preparación. Sin embargo, cuando el dipiridamol se añade al líquido serosal se produce una disminución ligera, pero significativa, del consumo de glucosa por el tejido, acompañada de un aumento de la cantidad neta de azúcar transferida al lado serosal y del cociente de concentración final serosal/mucosal. En estas condiciones tampoco se modifica la cantidad de glucosa captada por las células epiteliales desde el líquido serosal.

Bibliografía

1. BUÑAG, R. D., DOUGLAS, C. R., IMAI, S. y BERNE, R. M.: *Fed. Proc.*, **22**, 642, 1963.
2. CRANE, R. K. y MANDELSTAM, P.: *Biochim. Biophys. Acta*, **45**, 460, 1960.
3. HERREROS, B., BARBOSA, E. y OJEDA, J. L.: *Actas Soc. Esp. Cienc. Fisiol.*, **12**, 273, 1970.
4. HERREROS, B., BARBOSA, E., OJEDA, J. L. y BOSQUE, P. G.: *Experientia*, **26**, 518, 1970.
5. LAUDAHN, G.: *Experientia*, **17**, 415, 1961.
6. MCDUGAL, D. B., JR., LITTLE, K. D. y CRANE, R. K.: *Biochim. Biophys. Acta*, **45**, 483, 1960.
7. SOPENA, M., VIÑA, J., CALDERÓN, J., PALLARDO, F., RODRIGO, F., CANOS, J. y CABO, J.: *R. esp. Fisiol.*, **26**, 303, 1970.
8. STERN, B. K. y JENSEN, W. E.: *Nature*, **209**, 789, 1966.
9. UMBREIT, W. W., BURRIS, R. H. y STAUFFER, J. F.: «Manometric Techniques», 3rd. Ed., Burgess Publishing Co., Minneapolis, 1957.
10. WILSON, T. H.: *Biochem. J.*, **56**, 521, 1954.
11. WILSON, T. H.: *J. Biol. Chem.*, **222**, 751, 1956.
12. WILSON, T. H. and WISEMAN, C.: *J. Physiol.*, **123**, 116, 1954.