

## Efecto de la somatostatina sobre la secreción de renina en el riñón aislado y perfundido de rata

T. Quesada, C. García del Río, F. Alba, M. de la Torre y J. Osorio

Departamento de Fisiología y Bioquímica  
Facultad de Medicina  
Granada

(Recibido el 2 de agosto de 1975)

T. QUESADA, C. GARCIA DEL RIO, F. ALBA, M. DE LA TORRE and J. OSORIO.  
*Effect of Somatostatin on Renin Secretion in the Isolated Perfused Rat Kidney.*  
Rev. esp. Fisiol., 32, 107-110. 1976.

The effects of tetradecapeptide somatostatin on renin secretion has been studied in the isolated perfused kidney of the rat. The stimulation mediated by isoproterenol ( $7 \times 10^{-9}$  M), theophylline ( $10^{-4}$  M) and  $\text{PGE}_2$  (10 ng/ml) was not inhibited by somatostatin (75 ng/ml).

La somatostatina, tetradecapéptido aislado por BRAZEAU *et al.* (1), como factor hipotalámico inhibidor de la secreción de hormona de crecimiento, ha demostrado poseer un efecto de inhibición sobre la secreción, tanto *in vivo* como *in vitro*, de varias hormonas peptídicas (1, 3, 4, 6, 8).

En el presente trabajo se estudian los efectos de somatostatina sobre la secreción de un enzima, la renina, producida en las células yuxtaglomerulares renales y con características de hormona peptídica.

### Material y métodos

Como método de estudio se ha empleado el riñón aislado y perfundido de rata, analizándose las acciones del inhibidor sobre la estimulación producida por isoprenalina, teofilina y prostaglandina  $\text{E}_2$ .

**Perfusión renal.** Ratas Wistar con un peso aproximado de 300 g fueron anestesiadas con nembutal (0,1 mg/g de peso) y heparinizadas por vía intravenosa con 100 U. de heparina. El riñón izquierdo fue aislado y perfundido sin interrupción del flujo, como ha sido previamente descrito (9). El flujo de perfusión fue de 8 ml/min y la presión fue continuamente controlada con un registro Devices M-2. Los experimentos comenzaron cuando la presión se estabilizó, momento en que se recogió la primera muestra, obteniéndose las sucesivas a los 10, 20 y 30 minutos siguientes.

Como líquido de perfusión se ha utilizado Krebs-Ringer II a pH 7,4 con un 3,6 % de dextrano (peso molecular 70.000) y oxigenado con una mezcla de 95 % de  $\text{O}_2$  y un 5 % de  $\text{CO}_2$ .

Las diversas drogas (isoprenalina, teofilina, prostaglandina  $E_2$  y somatostatina \*) disueltas en tampón Krebs, fueron administradas a través de un perfusor Braun Melsunger a una velocidad de 0,06 ml/min.

**Determinación de renina.** Las muestras procedentes de la perfusión fueron dializadas a pH 4,5 y 7,5 sucesivamente durante 24 horas frente a un tampón fosfato conteniendo EDTA- $Na_2$  para eliminar las angiotensinas, según el método de SKINNER (7).

De las muestras dializadas, 1 ml fue incubado a  $37^\circ C$  durante 24 horas con 0,4 ml de sustrato de renina, plasma de rata nefrectomizada, tratada por el método de SKINNER (7). La reacción enzimática se detuvo por calentamiento de las muestras a  $85-90^\circ C$  durante 10 minutos. El producto de la incubación, angiotensina I, se midió por radioinmunoensayo siguiendo el método de HABER (2). La concentración de renina se expresa como ng/ml/h de angiotensina I generada.

## Resultados

En la figura 1 se presenta la secreción basal de renina en el grupo control, en el que se perfundió con tampón Krebs. Cuando se perfunde con Krebs y somatostatina (75 ng/ml) no se aprecian diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

El isopropil-noradrenalina ( $7 \times 10^{-9} M$ ) produce un aumento de secreción de renina que es significativo con respecto al grupo control (fig. 2). Cuando el isoproterenol, administrado a lo largo de toda la perfusión, se añade a partir de los 10 minutos del comienzo y de forma continua hasta los 30 minutos, somatostatina (75

ng/ml), la secreción de renina no se diferencia de forma significativa con respecto a los resultados obtenidos con isoprenalina sola.

La teofilina ( $10^{-4} M$ ) produce un aumento de secreción de renina claramente significativo (fig. 3) comparado con el gru-

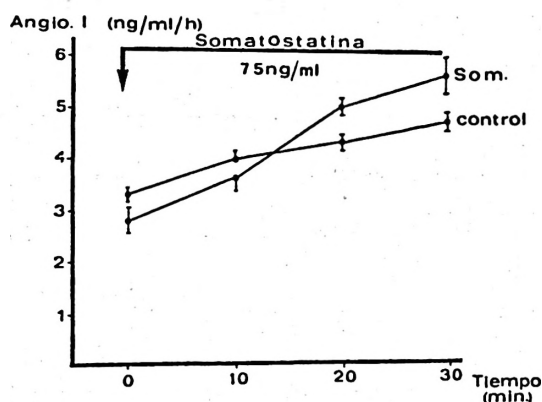


Fig. 1. Liberación de renina por el riñón perfundido de rata.

Solución Krebs, control (n = 15) y solución Krebs más somatostatina, 75 ng/ml (n = 10).

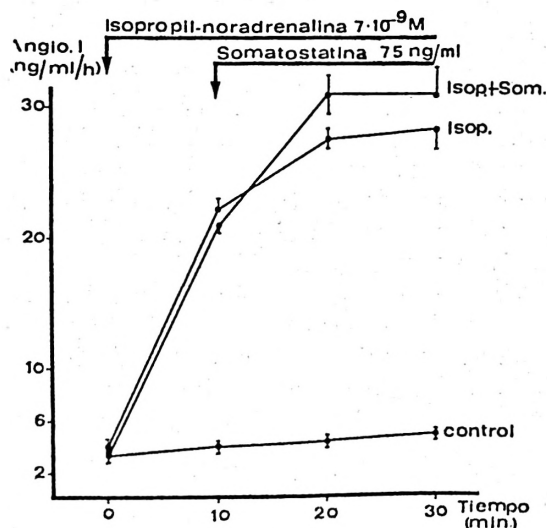


Fig. 2. Liberación de renina por el riñón perfundido de rata.

Inducida por isoprenalina,  $7 \times 10^{-9} M$  y por isoprenalina más somatostatina, 75 ng/ml (n = 8).

\* Somatostatina fue generosamente cedida por Merck, Sharp and Dohme, New Jersey (USA).

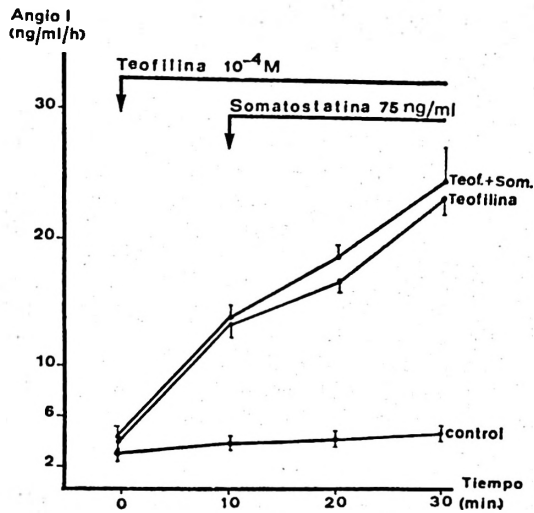


Fig. 3. Liberación de renina por el riñón perfundido de rata.

Inducida por teofilina,  $10^{-4}$  M ( $n = 11$ ) y por teofilina ( $10^{-4}$  M) más somatostatina, 75 ng/ml ( $n = 9$ ).

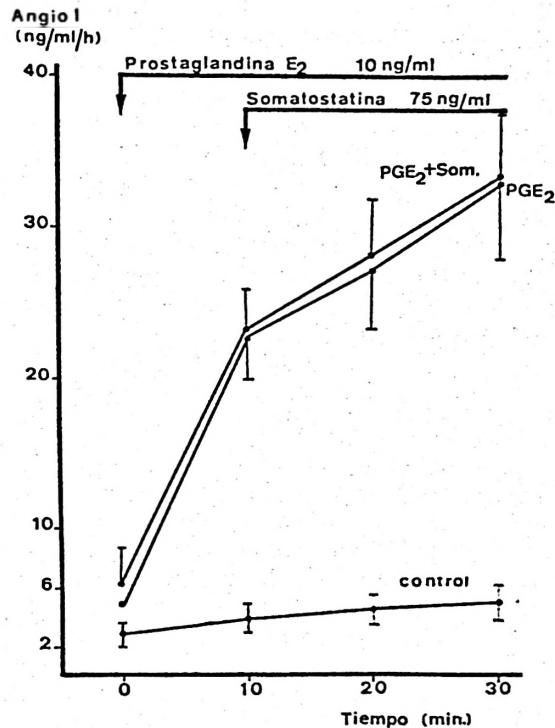


Fig. 4. Liberación de renina por el riñón perfundido de rata.

Inducida por  $PGE_2$  (10 ng/ml) ( $n = 15$ ) y  $PGE_2$  más somatostatina (75 ng/ml) ( $n = 10$ ).

po control. No obstante, cuando se perfunde teofilina ( $10^{-4}$  M) más somatostatina (75 ng/ml) no se hallan diferencias apreciables con la secreción obtenida con teofilina a  $10^{-4}$  M.

La prostaglandina  $E_2$  (10 ng/ml) aumenta la secreción de renina desde su administración. Este aumento es significativo con respecto al grupo control. Sin embargo, la tasa de secreción no se modifica perfundiendo junto a la  $PGE_2$ , desde el minuto 10 al 30, somatostatina a 75 ng/ml (fig. 4).

### Discusión

La secreción basal de renina es muy baja (fig. 1), por lo que se considera necesario utilizar agentes estimulantes que eleven la tasa de secreción.

Se empleó para ello diversas drogas que, actuando por mecanismos distintos, aumentarían la secreción hormonal. La isoprenalina, un  $\beta$ -estimulador (9), la teofi-

lina, un inhibidor de la fosfodiesterasa con acciones sobre el nivel de  $Ca^{++}$  intracelular (4) y la prostaglandina  $E_2$ , han demostrado aumentar de forma significativa la secreción de renina (figs. 2-4).

Cuando se perfunde somatostatina de forma continuada (75 ng/ml) junto a los anteriores agentes estimulantes, ni la secreción basal ni la estimulada se modifica (figs. 1-4). De acuerdo con estos resultados, se podría concluir que, al contrario de lo que ocurre con las hormonas peptídicas (1, 3, 4, 6), la somatostatina no inhibe la secreción de renina.

No obstante, queda por discutir la dosis utilizada de inhibidor. Aunque diversos autores, en técnicas *in vitro* (3, 4), han empleado dosis muy semejantes, obte-

niendo una clara inhibición de la secreción de insulina y glucagón, GOBERNA (comunicación personal) ha conseguido iguales resultados con dosis menores. Por otro lado, y aunque a lo largo de todo el trabajo se empleó una dosis única de 75 ng/ml de somatostatina, en algunos experimentos (no presentados en el texto) en los que fue empleada una dosis doble (150 ng/ml) de somatostatina, los resultados no se diferenciaron de los que aquí se han discutido.

### Resumen

En el riñón aislado y perfundido de rata se han estudiado los efectos de la somatostatina sobre la secreción de renina. La estimulación producida por isoproterenol ( $7 \times 10^{-9}$  M), teofilina ( $10^{-4}$  M) y prostaglandina  $E_2$  (10 ng/ml) no es inhibida por somatostatina (75 ng/ml).

### Bibliografía

1. BRAZEAU, P. W., VALE, R., BURGUS, N., LING, M., BRITCHER, J., RIVIER, R. y GUILLEMIN: *Science*, **179**, 77-79, 1973.
2. HABER, E., HOERNER, T., PAGE, L. B., KLIMAN, B. y PURNODE, A.: *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **29**, 1349-1355, 1969.
3. MARTIN, J. B.: *Endocrinology*, **94**, 497-502, 1974.
4. OSORIO, J., HEINZE, E., FUSSANGER, R. y PFEIFFER, E. F.: *Endocrinology* (en prensa).
5. PEART, W. S., QUESADA, T. y TENYI, I.: *Br. J. Pharmacol.*, **54**, 55-60, 1975.
6. SAKURAI, H., DOBBS, R. y UNGER, R. H.: *J. Clin. Invest.*, **45**, 1395-1402, 1974.
7. SKINNER, S. L.: *Circ. Res.*, **20**, 391-402, 1967.
8. TAMARIT, J., TAMARIT-RODRÍGUEZ, J., GOBERNA, R. y LUCAS, M.: *Rev. esp. Fisiol.*, **30**, 299-301, 1974.
9. VANDONGEN, R., PEART, W. S. y BOYD, G.: *Circ. Res.*, **32**, 290-296, 1973.