

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

Absorción intestinal de glucosa en ratas adrenalectomizadas y efecto inmediato de la desoxicorticosterona en adrenalectomizadas y normales

por S. Vidal-Sivilla

(Recibido para publicar el día 15 de diciembre de 1949)

Sentada la hipótesis de que la absorción selectiva de glúcidos como la glucosa consistiría en un proceso de fosforilación en el epitelio intestinal, VERZÁR, WILDBRANDT y LASZT (1-8), atribuyeron una acción directa a la hormona cortical en dichos procesos, explicando así la disminución de absorción de glucosa que se observa en los animales adrenalectomizados. A pesar de que los trabajos de LUNDSGAARD (9, 10) y otros posteriores parecían confirmar dichas interpretaciones, haciéndolas además extensivas a la actividad del túbulo renal, otros autores las han discutido. Por una parte, la teoría de la fosforilación, según reconoce el propio LUNDSGAARD (11), sólo debe considerarse como una hipótesis de trabajo. Por otra parte, limitándonos al problema concreto que plantea la disminución de absorción de glucosa en los animales adrenalectomizados, se ha demostrado que puede recuperarse no sólo por tratamiento con hormona cortical sino igualmente por simple administración de cloruro sódico, llegándose a la conclusión por ALTHAUSEN y otros autores (12), de que la influencia de dicha hormona es indirecta en los animales adrenalectomizados y no aumenta la absorción de glucosa en los animales normales. No obstante, algunos investigadores insisten en señalar una acción directa e inmediata de la hormona cortical sobre la absorción de glucosa. MARTINI (13), en perros normales con fístula de Vella, encontró un aumento de absorción de glucosa al añadir cortina a la solución y lo atribuye a su acción local, aunque reconoce que el aumento fué muy poco evidente. RUSZNYÁK, FÖLDI y SZABÓ (14) estudian en perros la reabsorción tubular máxima de glucosa (Tmg) y encuentran un

gran aumento de la misma inmediatamente después de administrar desoxicorticosterona, en forma de Percortén hidrosoluble, por vía endovenosa.

Estos resultados y el hecho de que los autores que han sustentado opiniones contradictorias sobre la influencia directa o indirecta de la corteza hayan empleado métodos experimentales diferentes nos han movido a realizar el presente trabajo.

Además, hemos creído que el método de absorciones sucesivas, según técnica de SOLS y PONZ (15), se presta mejor que cualquiera de los empleados hasta ahora para observar el efecto inmediato y directo de la administración de hormona cortical.

Material y métodos

Se han utilizado ratas de peso comprendido entre 150 y 200 gramos, de ambos sexos y distribuidas uniformemente en dos grupos. A los animales de uno de ellos se les practicó adrenalectomía bilateral siguiendo la técnica que describe VERZÁR (16) y después de la intervención se les mantuvo en las mismas condiciones que al otro grupo de animales normales con la única diferencia de disponer como agua de bebida solución de CINA al 1 por 100. Las experiencias de absorción se realizaron del tercero al décimo día después de la adrenalectomía. Algunos animales murieron sin haber sido utilizados a partir del cuarto día de la extirpación y de los dejados como testigo ninguno sobrevivió más allá de los 26 días.

En todos los casos las experiencias de absorciones sucesivas se practicaron siguiendo la técnica de SOLS y PONZ (15), empleando 10 c.c. de solución de glucosa isotónica con repleción del asa a presión hidrostática de 12 cms. de agua y duración de los períodos de absorción de 15 minutos (17). Las asas utilizadas medían de 20 a 30 cms. de longitud. En cada animal se practicaron cinco experiencias sucesivas de absorción y en algunos un número mayor. La duración del intervalo entre una absorción y la siguiente fué generalmente de 5 minutos.

Se ha empleado desoxicorticosterona en forma de Percotén hidrosoluble*, que se administró a los animales correspondientes después de la segunda absorción y antes de la tercera, por vía endovenosa y en dosis de 1 a 6 mg. por animal, generalmente 3 mg.

* Damos las gracias a la casa Ciba que nos ha facilitado amablemente el Percortén necesario para estas experiencias.

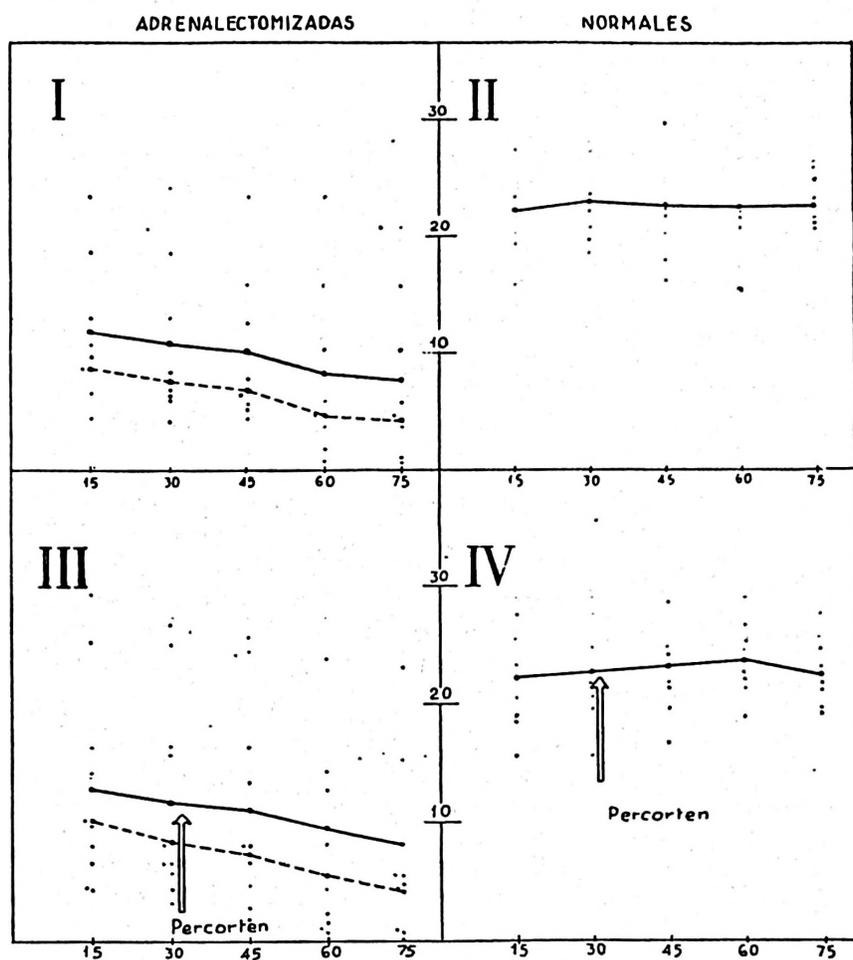


Fig. 1

Absorción de glucosa en ratas adrenalectomizadas y normales.
 En ordenadas μM de glucosa absorbida por cm. de intestino.
 En abscisas tiempo correspondiente a 5 absorciones sucesivas de 1 minutos de duración.
 (No se registran los intervalos de unos 5 minutos entre cada dos absorciones).
 Los valores promedio correspondientes a cada absorción en los distintos animales del mismo grupo se indican unidos por un trazo seguido.
 En I y III se indican además unidos por trazo interrumpido los valores medios que resultan después de excluir 2 animales de cada grupo que se apartan notablemente del conjunto de los demás.

Resultados

Los resultados se representan en la fig. 1. En el cuadro I se incluyen los resultados de cinco absorciones sucesivas en 8 ratas adrenalectomizadas para observar su comportamiento espontáneo sin aplicación de Percortén. En algunos de estos animales a continuación se practicaron todavía más absorciones sucesivas cuyos resultados no se han representado. No han sido incluidos varios animales que murieron en el curso de las 5 primeras absorciones. En el cuadro III figuran los resultados de 5 absorciones en 10 ratas adrenalectomizadas a las que después de la segunda experiencia y antes de la tercera se administró Percortén por vía endovenosa. También en algunas de ellas se practicaron experiencias de absorción en número variable hasta 10 inclusive, habiéndose excluido, como en el grupo anterior, animales que murieron en el curso de las 5 primeras absorciones, antes o después de la inyección de Percortén.

En el cuadro II se representan datos de 5 experiencias sucesivas de absorción en 8 ratas normales y en el recuadro IV los de otras 8 ratas normales a las que se inyectó Percortén entre la segunda y la tercera absorción. En varios animales se practicaron otras absorciones ulteriores hasta 10 inclusive y no ha habido que excluir ningún animal por muerte espontánea durante las experiencias.

En cada recuadro se indican unidos por trazo seguido los valores promedio de glucosa absorbido durante el mismo período correspondiente de absorción en los distintos animales. En los cuadros I y III se indican además unidos por trazo interrumpido los valores promedio que resultan después de excluir en el cálculo las experiencias correspondientes a 2 animales de cada grupo cuyos resultados se apartaron notablemente de los valores medios.

Del examen de datos de las experiencias efectuadas resulta evidente que en las ratas adrenalectomizadas (fig. 1, I), la absorción de los períodos iniciales está disminuída en un 50 por 100 por término medio con respecto a las normales (fig. 1, II). No obstante, hay que señalar que en dichos valores se observa un margen de variabilidad más amplio que en los de las ratas normales, existiendo incluso algunos animales cuyos resultados coinciden o se acercan a los de ratas normales. Por otra parte, debe anotarse también que por muerte durante las experiencias se han excluído animales adrenalectomizados, cuyas absorciones iniciales estaban muy por debajo de aquella cifra aproxima-

da del 50 por 100 con respecto a los normales, en los cuales nunca se dió este caso.

En las ratas normales se comprueba que la glucosa absorbida en experiencias sucesivas se mantiene sensiblemente constante durante las 5 absorciones y aun en las practicadas después, tal como dejaron establecido SOLS y PONZ al proponer el método (15). En cambio, en los valores promedio de absorciones sucesivas de ratas adrenalectomizadas se advierte una progresiva disminución de la capacidad de absorción, que se observa desde las primeras absorciones en todos y en cada uno de los animales y que se acentúa todavía más en los resultados de absorciones posteriores a la quinta, en los casos en que se practicaron. Este hecho fué más marcado en aquellos animales que no se han consignado por haber sobrevenido la muerte antes de completarse cinco experiencias sucesivas de absorción.

En los animales adrenalectomizados a los que se administró Percortén (fig. 1, III), se observan los mismos resultados y no se advierte modificación alguna después de la segunda absorción por el hecho de haber inyectado desoxicorticosterona a dosis que deberían ser eficientes si tuviese alguna acción directa e inmediata. Analizando el efecto de la inyección en cada animal, se observa que en la mayoría sigue el descenso progresivo en la tercera absorción y en las posteriores; sólo en alguno se mantiene igual o muy ligeramente superior la tercera absorción con respecto a la segunda, pero un hecho excepcional análogo también puede observarse entre una absorción cualquiera y la siguiente en animales que no han recibido Percortén y, por otra parte, en el conjunto de las absorciones sucesivas del mismo animal no deja de confirmarse la tendencia general y progresiva a la disminución. Los valores promedio no difieren de los calculados para las ratas adrenalectomizadas sin Percortén y además les son aplicables todas las observaciones hechas con respecto a estas últimas. También murieron algunas, aun después de la inyección de Percortén. En unos pocos animales en los que se practicaron más de 5 absorciones, hasta 10 inclusive, no se advirtió ningún efecto tardío atribuible a la inyección de Percortén.

Tampoco se observa que varíen de una manera sistemática y sensible las absorciones de ratas normales después de la inyección de Percortén (fig. 1, IV). El promedio se mantiene sensiblemente constante en las absorciones sucesivas de los 8 animales utilizados. Comparando individualmente los resultados de la primera y segunda absorción con los de la tercera y demás posteriores a la inyección, se observa que son iguales o ligeramente

superiores o inferiores, pero sin más variaciones ni menos casuales que en los animales que no han recibido Percortén.

Discusión

Nuestros resultados en ratas adrenalectomizadas confirman los de diversos autores que unánimemente han señalado una disminución de la absorción intestinal de glucosa en animales adrenalectomizados. VERZÁR y col. obtienen en algunos trabajos una disminución media de alrededor de 50 por 100 (2, 6) y en otros indican disminuciones más acusadas (4,7). LASZT y VERZÁR (4) llegan a la conclusión de que desaparece o casi se anula la selectividad de la absorción de glucosa, persistiendo solamente un proceso de difusión que la equipara a pentosas como xilosa, cuya absorción no disminuiría por la adrenalectomía según los mismos autores. De este hecho deducen que el defecto de absorción de glucosa no puede atribuirse a trastorno circulatorio, ya que éste afectaría también a la absorción de xilosa, sino a la falta de un efecto específico de la hormona cortical sobre los supuestos procesos de fosforilación de la absorción selectiva. Los resultados aportados por LASZT y VERZÁR han sido discutidos, habiéndose demostrado que en la absorción de pentosas como la xilosa el epitelio intestinal manifiesta también cierta selectividad (18) y que la intoxicación con ácido monoyodo-acético además de inhibir la absorción de glucosa (1), afecta también la de xilosa (19) e incluso la de cloruro sódico (20).

ALTHAUSEN y colaboradores (12) encuentran que la absorción de glucosa en ratas adreno-privas está disminuída aproximadamente en un 50 por 100 con respecto a las normales. De sus experiencias de absorción en ratas adrenalectomizadas tratadas adecuadamente con cloruro sódico y de la observación de los efectos de la administración de hormonas corticales en animales normales deducen que la corteza adrenal carece de acción específica sobre la absorción intestinal. Explican la disminución de absorción de glucosa que se observa en los animales adrenalectomizados por los trastornos metabólicos generales propios de la insuficiencia suprarrenal y por tanto sólo en relación indirecta con la hormona cortical. Apoyan además sus conclusiones los trabajos antes aludidos (18, 19, 20) y otros que demuestran que la adrenalectomía también afecta a la absorción de grasas (21, 22), pudiendo repararse igualmente al corregir el trastorno mineral (23).

Mientras los investigadores de la escuela de VERZÁR emplearon métodos de asa aislada, ALTHAUSEN y colaboradores

utilizaron el método de CORI. Nuestros resultados con el método de absorciones sucesivas de SOLS y PONZ coinciden en términos generales con los datos aportados por unos y otros, pero además nos han permitido obtener detalles muy interesantes para la interpretación de la disminución de absorción de glucosa en los animales adrenalectomizados:

En primer lugar, el método empleado por nosotros nos ha permitido poner en evidencia que en los animales adrenalectomizados existe como nota común desde el principio y en las experiencias sucesivas una constante y progresiva disminución de la capacidad de absorción, en contraste con la constancia que presentan los animales normales.

Generalmente practicábamos las experiencias simultáneamente en dos ratas, una normal y otra adrenalectomizada, dispuestas conjuntamente y por tanto sujetas a las mismas modificaciones ambientales. Como recomiendan SOLS y PONZ (15) en la descripción del método, se extremó el cuidado en mantener una temperatura ambiente constante y adecuada a la capacidad termorreguladora de los animales anestesiados. Mientras el animal normal se mantenía fácilmente a una temperatura rectal de alrededor de 37°, la rata adrenalectomizada solía presentar temperaturas inferiores a 36° con tendencia progresiva a disminuir por debajo de los 35°. No se podía contrarrestar esta tendencia elevando la temperatura ambiente, ya que al actuar en este sentido se provocaba hipertermia en la rata normal.

Atribuimos la disminución progresiva de capacidad de absorción en los animales adrenalectomizados al estado de shock en que les deja la anestesia y la intervención quirúrgica subsiguiente para colocar las cánulas intestinales. Las bajas temperaturas y la frecuente aparición de un leve tinte cianótico en las partes distales en contraste con el color sonrosado que transparente la piel de los animales normales, son datos observados por nosotros, que junto a la frecuencia de muertes espontáneas apoyan dicha suposición. Las mismas manipulaciones no afectan a la capacidad de absorciones sucesivas ni al estado general de las ratas normales y si esto ocurre en los animales adrenalectomizados debe atribuirse a su conocida disminución de resistencia y de capacidad de adaptación frente a dichas circunstancias y a las situaciones desfavorables en general, que fácilmente pueden provocarles el estado de shock (24).

Siendo la disminución de absorción progresiva y paralela a la afectación circunstancial del estado general, consideramos que este trastorno intestinal no es más que una parte y una

consecuencia de los trastornos generales del animal. Y al hablar de éstos nos referimos más que a los trastornos metabólicos de la insuficiencia suprarrenal, a los accidentales y circunstanciales propios del estado de shock y por consiguiente inespecíficos en su causa.

El déficit circulatorio aparte de dificultar la remoción de los materiales absorbidos supone una disminución del intercambio gaseoso que puede afectar el metabolismo energético del epitelio absorbente.

No es extraño que la hormona cortical carezca de acción inmediata y directa sobre dichos trastornos celulares inespecíficos y consecutivos a un estado de shock. Pero además la hormona parece no afectar al shock ya establecido como se desprende de los animales muertos después de la inyección de Percortén.

En cambio, los animales adrenalectomizados, tratados previamente con hormona cortical o con un régimen dietético que corrija los trastornos del metabolismo mineral de la insuficiencia suprarrenal, se comportan como los normales frente a la anestesia y a la intervención quirúrgica porque recuperan su resistencia y desaparece o disminuye notablemente su predisposición al shock.

El amplio margen de variabilidad que se observa en la absorción de ratas adrenalectomizadas puede considerarse como una prueba más de las interpretaciones apuntadas. Dicha variabilidad es tan notable que algunas ratas adrenalectomizadas se comportan casi como las normales, mientras que otras mueren en el curso de las experiencias, con absorciones previas muy inferiores a los valores medios. Atribuimos este hecho a que la aparición del estado de shock y su intensidad pueden ser bastante variables, puesto que no resultan directamente de la falta de hormona cortical sino que el grado de predisposición al shock depende de la intensidad de los trastornos metabólicos de la insuficiencia suprarrenal y éstos a su vez del tiempo transcurrido después de la adrenalectomía y de las posibilidades individuales de compensación parcial por parte del organismo; aparte de la posible existencia de tejido cortical aberrante.

Creemos que son susceptibles de la misma interpretación los resultados de otros autores en ratas adrenalectomizadas, aunque practiquen sus experiencias con métodos diferentes. Para los que operan con asa aislada se dan parecidas circunstancias de manipulación capaces de provocar un estado de shock en animales particularmente sensibles como los adrenalectomizados.

Respecto a los que utilizan el método de CORI aunque éste no requiera manipulación operatoria alguna no creemos que sea tan inofensivo como puede parecer. En realidad, la administración por sonda gástrica de soluciones de glucosa fuertemente hipertónicas representa una noxa que puede ser tan agresiva como la anestesia y la intervención quirúrgica, de una manera especial para los animales adrenalectomizados. La mayoría de ratas adrenalectomizadas mueren con un cuadro de diarreas, deshidratación y colapso circulatorio a las pocas horas de administrarles por sonda gástrica solución de glucosa hipertónica al 50 por 100 y a pesar de disponer de agua de bebida "ad libitum", lo que ha servido de fundamento para que LASZT y VERZÁR sistematizaran un test de tolerancia para valorar los preparados de hormona cortical (16). El mismo CORI señalaba en su primer trabajo (25) que algunas ratas normales presentan diarrea. Por nuestra parte, con el método de CORI hemos observado afectación del estado general en ratas normales (26).

Por otra parte vale la pena de resaltar la disminución de la capacidad de absorción de glucosa en diversas situaciones inespecíficas capaces de predisponer al shock: ayuno prolongado (27) e incluso intervención quirúrgica simulando adrenalectomía (28).

La falta de influjo del Percortén en los animales normales confirma los resultados de otros autores (12).

El gran aumento de reabsorción tubular de glucosa en perros tras la administración intravenosa de Percortén que refieren RUSZNYÁK, FÖLDI y SZABÓ (14) parece resaltar las diferencias entre absorción intestinal y reabsorción tubular. Por lo demás, dado el importante papel que juegan las hormonas corticales en el funcionamiento tubular frente al sodio, potasio y agua, es posible que la influencia sobre la reabsorción de glucosa sea un efecto secundario; al menos en parte inespecífico.

Finalmente debemos hacer constar que nuestras experiencias y conclusiones se refieren a la acción inmediata y directa de la desoxicorticosterona y por consiguiente no permiten negar la posibilidad de que la corteza suprarrenal pueda influir directamente sobre la absorción intestinal de glucosa a través de otros esteroides corticales del grupo de las 11-oxiesteronas, a las que se atribuye una acción preferente sobre el metabolismo hidrocarbonado.

Resumen

Se ha estudiado la absorción intestinal de glucosa en ratas adrenalectomizadas y normales con el método de absorciones sucesivas de Sols y Ponz.

En las adrenalectomizadas se ha observado una disminución de la absorción de alrededor del 50 por 100, con un amplio margen de variabilidad. Además, en contraste con la constancia típica de las normales las adrenalectomizadas presentan una disminución progresiva de la capacidad de absorción en experiencias sucesivas. De esto último y del curso postoperatorio de los animales se deduce que éstos se hallaban en un estado de shock más o menos intenso, probablemente suficiente para explicar la disminución indicada. La falta de hormonas corticales y el consiguiente trastorno del metabolismo salino serían sólo factores predisponentes al shock operatorio. Se sugiere una interpretación análoga para explicar los resultados de otros autores, incluso los de los que han utilizado el método de Cori.

La inyección endovenosa de desoxicorticosterona (Percorten hidrosoluble) no impidió la disminución progresiva de la capacidad de absorción en las ratas adrenalectomizadas ni modificó la constancia de las normales.

Se concluye que la desoxicorticosterona no tiene acción inmediata y directa sobre la absorción intestinal de glucosa en ratas normales y adrenalectomizadas.

Summary

The intestinal absorption of glucose in adrenalectomized and normal rats has been studied with the aid of Sols and Ponz's method of successive absorptions.

In adrenalectomized rats a decrease of absorption of about 50 per cent, with an ample range of variability has been observed. Moreover, they showed a further progressive decrease of the absorption capacity in successive experiments, thus strikingly contrasting with the typical constancy in the normal animals. From this and from the postoperative course, it is deduced that the animals were in a shocklike state, which may in itself account for the absorption decrease. The lack of cortical hormones and the subsequent disturbances of the salt metabolism would act only as factors predisposing to surgical shock. An analogous interpretation is suggested to explain the results of other authors, including of those who have utilized Cori's method.

The endovenous administration of desoxycorticosterone (hidrosoluble Percorten) did not prevent the progressive decrease of absorption capacity in adrenalectomized rats nor modify the constancy of the normal ones.

It is concluded that the desoxycorticosterone has no immediate and direct action on the intestinal absorption of glucose in either normal or adrenalectomized rats.

Bibliografía

1. WILDBRANDT, W. y LASZT, L., *Biochem. Z.*, 259: 398 (1933).

2. WILDBRANDT, W. y LENGYEL, L., *Biochem. Z.*, 267: 204 (1933).
3. VERZÁR, F. y LASZT, L., *Pflügers Arch.*, 237: 476 (1936).
4. LASZT, L. y VERZÁR, F., *Biochem. Z.*, 292: 159 (1937).
5. JUDOVITS, N. y VERZÁR, F., *Biochem. Z.*, 292: 182 (1937).
6. ISSEKUTZ, B. V., LASZT, L. y VERZÁR, F., *Pflügers Arch.*, 240: 612 (1938).
7. FITZGERALD, O., LASZT, L. y VERZÁR, F., *Pflügers Arch.*, 240: 619 (1938).
8. ISSEKUTZ, B. V. y VERZÁR, F., *Pflügers Arch.*, 240: 624 (1938).
9. LUNDSGAARD, E., *Biochem. Z.*, 264: 209 (1933).
10. LUNDSGAARD, E., *Biochem. Z.*, 264: 221 (1933).
11. LUNDSGAARD, E., *Hoppe-Seylers Z.*, 261: 193 (1939).
12. ALTHAUSEN, T. L., *Gastroenterology*, 3: 467 (1949); ALTHAUSEN, T. L., ANDERSON, E. M. y STOCKHOLM, M., *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.*, 40: 342 (1939).
13. MARTINI, V., *Boll. Soc. Ital. biol. sper.*, 23: 306 (1947).
14. RUSZNYÁK, St., FÖLDI, M. y SZABÓ, G., *Experientia*, 3: 420 (1947).
15. SOLS, A. y PONZ, F., *R. esp. Fisiol.*, 3: 207 (1947).
16. VERZÁR, F., *Die Funktion der Nebennierenrinde*, Schwabe & C. (1939).
17. VIDAL-SIVILLA, S. y SOLS, A., observaciones pendientes de publicación.
18. MCDUGALL, E. J., *Chem. Abst.*, 29: 3011 (1935).
19. WESTENBRINK, H. G. K., *Arch. néerl. Physiol.*, 21: 433 (1936).
20. KLINGHOFFER, K. A., *J. Biol. Chem.*, 126: 201 (1938).
21. VERZÁR, F. y LASZT, L., *Biochem. Z.*, 276: 396 (1935).
22. STILLMAN, N. C., ENTENMAN, C., ANDERSON, E. y CHAIKOFF, I. L., *Endocrinol.*, 31: 481 (1942); citado por Frazer.
23. FRAZER, A. C., *Analyst*, 63: 308 (1938); citado en *Chemistry & Industry*, 27: 379 (1947).
24. SELYE, H., *J. Clin. Endocrinol.*, 6: 117 (1946).
25. CORI, C. F., *J. Biol. Chem.*, 66: 691 (1925).
26. VIDAL-SIVILLA, S., *R. esp. Fisiol.*, en prensa.
27. LARRALDE, J., *R. esp. Fisiol.*, 3: 31 (1947).
28. MARAZZI, X., *Am. J. Physiol.*, 131: 36 (1940).

