

DEPARTAMENTO DE CIENCIAS FISIOLÓGICAS  
ESCUELA DE MEDICINA UNIVERSIDAD DE ORIENTE

## Adrenorreceptores y absorción intestinal de glucosa

Por los Dres.:

FREYDE E. CAMPOS.\* VLABIMIR LÉBEDEV\*\*

Campos. F.E. et al. *Adrenorreceptores y absorción intestinal de glucosa*. Rev Cub Med 14: 2, 1975.

Se plantea que en los últimos años, investigadores han dedicado sus estudios a determinar el papel que juegan los receptores adrenérgicos en la regulación de las funciones orgánicas y que, sin embargo, todavía no se ha descrito completamente su función en los procesos intestinales responsables de la incorporación de sustancias nutritivas al medio interno. Se señala que con vistas a lograr este objetivo, se observó el comportamiento que sufría la glucosa durante los procesos absorbivos intestinales de las ratas albinas, mediante la determinación cuantitativa de su desaparición desde el lumen intestinal, cuando se utilizan reserpina y propranolol. Se utilizan experimentalmente 61 ratas albinas distribuidas en tres grupos: uno de ratas controles; otro de ratas con propranolol y otro de ratas con reserpina. Los resultados obtenidos demostraron una disminución significativa ( $P < 0.011$  de la toma de glucosa por el intestino de las ratas tratadas con propranolol:  $32,10\% \pm 12,95$ ; y para las ratas tratadas con reserpina:  $52,40\% \pm 13,5$ . Se discuten los posibles mecanismos de acción de estas drogas en el proceso absorbivo intestinal.

### INTRODUCCION

Entre las principales funciones del intestino delgado, está la de incorporar al medio interno las sustancias nutritivas provenientes de la alimentación.<sup>28</sup> En los últimos años han sido estudiadas las acciones que ejercen diferentes hormonas en el proceso absorbivo intestinal,<sup>22,28,29</sup> así como las relaciones funcionales existentes entre la absorción y la irrigación sanguínea del segmento intestinal en actividad,<sup>2,25,27,28,29</sup>

ya que es de todos conocido que toda función orgánica está asegurada por el suministro de sangre y además, porque las sustancias absorbidas, en un grado considerable, se transportan por la circulación regional mesentérica.

Ha sido de gran interés para muchos autores, estudiar la acción que ejercen ciertos medicamentos, tales como el propranolol y la reserpina, sobre el aparato cardiovascular, a través de los efectos que ellas ejercen directa o indirectamente sobre los receptores adrenérgicos, sin que se haya descrito, hasta el momento, la acción que estas sustancias pudieran ejercer sobre tan importante proceso, como lo es el de la absorción intestinal; todo lo anteriormente expuesto nos motivó a la realización de este trabajo.

\* Profesor auxiliar de la cátedra de fisiología y de ciencias fisiológicas de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de Oriente.

\*\* Profesor de la cátedra de fisiología de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de Oriente, y asistentes de la cátedra de fisiología del Instituto de Medicina de Yorošlav.

#### MATERIAL Y METODO

En nuestras experiencias utilizamos un total de 61 ratas albinas, con pesos aproximados a los 150 y 250 g, las cuales selláramos en tres grupos: al grupo I, de 21 ratas, les administramos 500 mcg de reserpina por vía intramuscular, durante 7 días consecutivos previos al *test* de absorción; al grupo II, con 20 ratas, se les inyectó una dosis de 1mg de propranolol por vía intraperitoneal, 30 minutos antes de comenzar el *test* de absorción; y el grupo III, de 20 ratas, fue tomado como control.

El *test* de absorción que empleamos se realizó previo ayuno de 24 horas. Para el mismo anestesiábamos las ratas, por vía intraperitoneal, con una solución de pentobarbital sódico, a la dosis de 40 mg/kg de peso. Una vez alcanzado el sueño anestésico, previa laparotomía, se localizaba la porción proximal del yeyuno, y por compresión directa y discreta en sentido cefalocaudal, eliminábamos los posibles residuos de alimentos del lumen intestinal, en una extensión de aproximadamente 10 cm, y ligábamos su porción caudal. En las condiciones expuestas, pasábamos una ligadura por la porción proximal del yeyuno, la cual no atábamos. Acto seguido procedíamos a introducir, por punción transparietal con aguja hipodérmica No. 16, y por delante de la ligadura dispuesta en este extremo proximal, 1,5 ml de una solución de glucosa al 10%; terminada esta operación atábamos fuertemente la ligadura antes mencionada. Luego introducíamos nuevamente el bloque intestinal en la cavidad abdominal, el cual —valga la pena la aclaración— manipulábamos en todo momento con extrema delicadeza, a fin de respetar al máximo posible su integridad anatomofisiológica.

Dejados transcurrir los primeros 30 minutos, reseábamos la porción del intestino aislada, y vaciábamos su contenido en una probeta graduada de 10 ml, lavando

cuidadosamente su interior con 3 ml de agua destilada, con el fin de recuperar al máximo posible toda la glucosa no absorbida que pudiese haber quedado adherida a la mucosa intestinal.

Posteriormente realizábamos la determinación química de la glucosa, según la técnica descrita por *Somogyi N et al* en 1944.<sup>20</sup> Las lecturas fueron realizadas en un espectrofotómetro SF4A No. 700 213, y la concentración de glucosa se calculaba en mg % a partir de los valores de densidad óptica, encontrados y comparados con una curva de calibración previamente realizada.

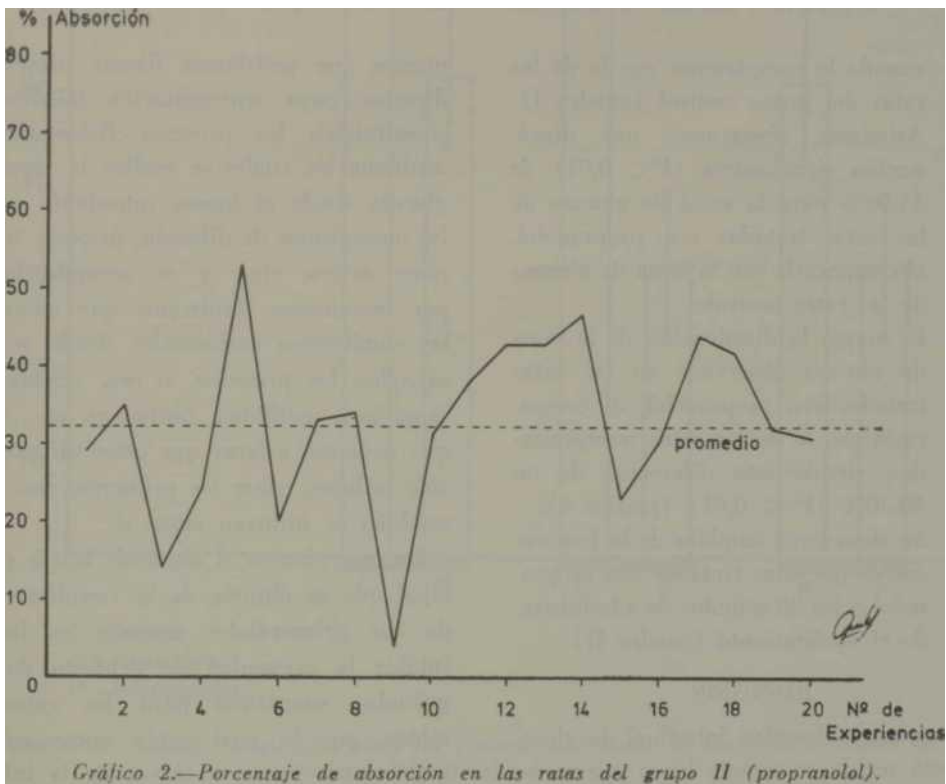
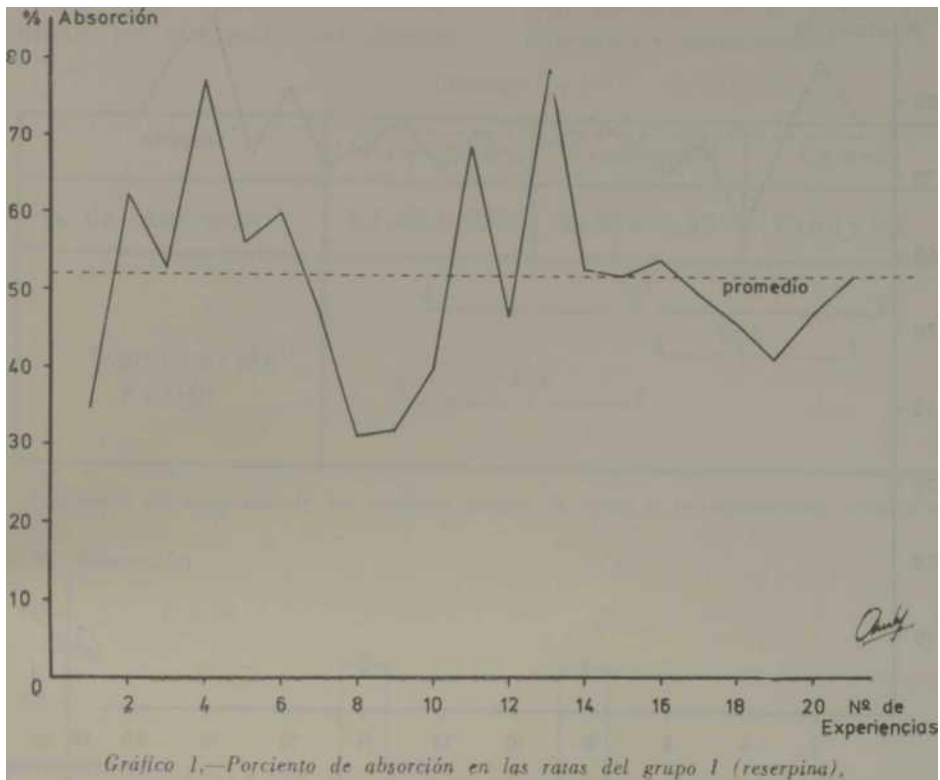
Los datos fueron procesados por el método estadístico indicado: *Test* de Student, previa transformación de los % en arcosen.

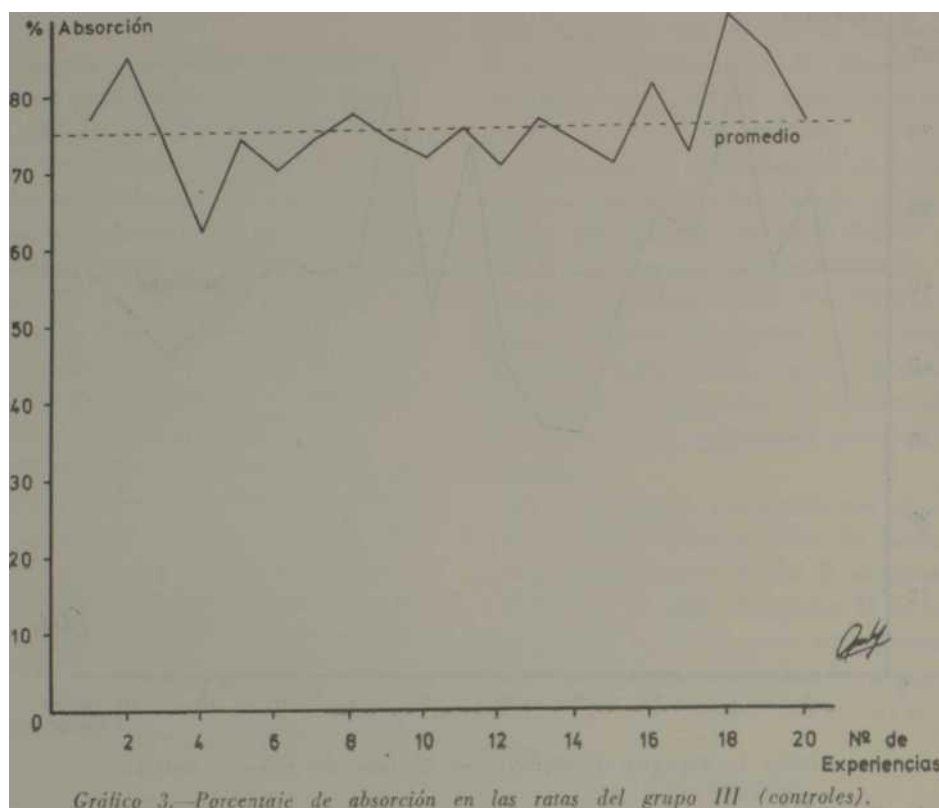
Nota: En 14 ratas del grupo II se realizaron ECG en I) II, antes de inyectarse el propranolol y transcurridos los primeros 30 minutos de haberse administrado el mismo,

#### RESULTADOS

Al analizar los resultados obtenidos en las experiencias realizadas con los distintos grupos de ratas, observamos:

1. La toma de glucosa por el intestino de las ratas tratadas con reserpina (ratas del grupo I), arrojó valores promedios de  $52,40\% \pm 13,5$  (gráfico 1).
2. Los datos obtenidos para la toma de glucosa por el intestino de las ratas tratadas con propranolol (ratas del grupo II), fueron de  $32,10\% \pm 12,95$  (gráfico 2).
3. Los resultados encontrados en la toma de glucosa por el intestino aislado de las ratas controles (ratas del grupo III) fueron de  $75,60\% \pm 6,6$  (gráfico 3).
4. Todo lo antes expuesto nos indica una disminución significativa ( $P < 0,01$ ) para la toma de glucosa de las ratas reserpinizadas, de  $23,20\%$ ,





cuando lo comparamos con la de las ratas del grupo control (cuadro I).

5. Asimismo, observamos una disminución significativa ( $P < 0,01$ ) de 43,50% para la toma de glucosa de las ratas tratadas con propranolol, al compararla con la toma de glucosa de las ratas controles.
6. Es mayor la disminución de la toma de glucosa observada en las ratas tratadas con propranolol, al compararla con la de las ratas reserpinizadas, siendo esta diferencia de un 20,30% ( $P < 0,01$ ) (gráfico 4).
7. Se observaron cambios de la frecuencia en las ratas tratadas con propranolol a los 30 minutos de administrado el medicamento (cuadro II).

#### DISCUSION

El proceso absorptivo intestinal de glucosa, está regido en primer lugar por meca-

nismos que podríamos llamar propios o directos, cuya representación máxima la constituirían los procesos fisicoquímicos mediante los cuales se realiza la toma de glucosa desde el lumen intestinal, o sea, los mecanismos de difusión, osmosis, transporte activo, etc.; y en segundo lugar, por mecanismos indirectos que aseguran las condiciones ambientales donde se desarrollan los primeros, o sea, circulación sanguínea, motilidad, hormonas, etc., aunque podemos aclarar que estos últimos no sólo influyen sobre los primeros, sino que también se influyen entre sí.<sup>7</sup>

La reserpina es el alcaloide activo principal que se obtiene de la rawolfia. Una de sus primordiales acciones es la de inhibir la capacidad de depósito de los gránulos simpáticos para las catecolaminas, por lo cual actúa como agente antisimpaticotónico a través de la inhibi-

ción simpática que ejerce a nivel central,<sup>14'</sup> provoca, por otra parte, una disminu-

ción periférica de la concentración de y adrenalina y noradrenalina.

CUADRO I

	Reserpina	Propranolol	Control
% de absorción	52,40 ± 13,15	32,10 ± 12,95	75,60 ± 6,6
Significación P < 0,01			

*Porcentaje de absorción de los distintos grupos de ratas y su significación estadística.*

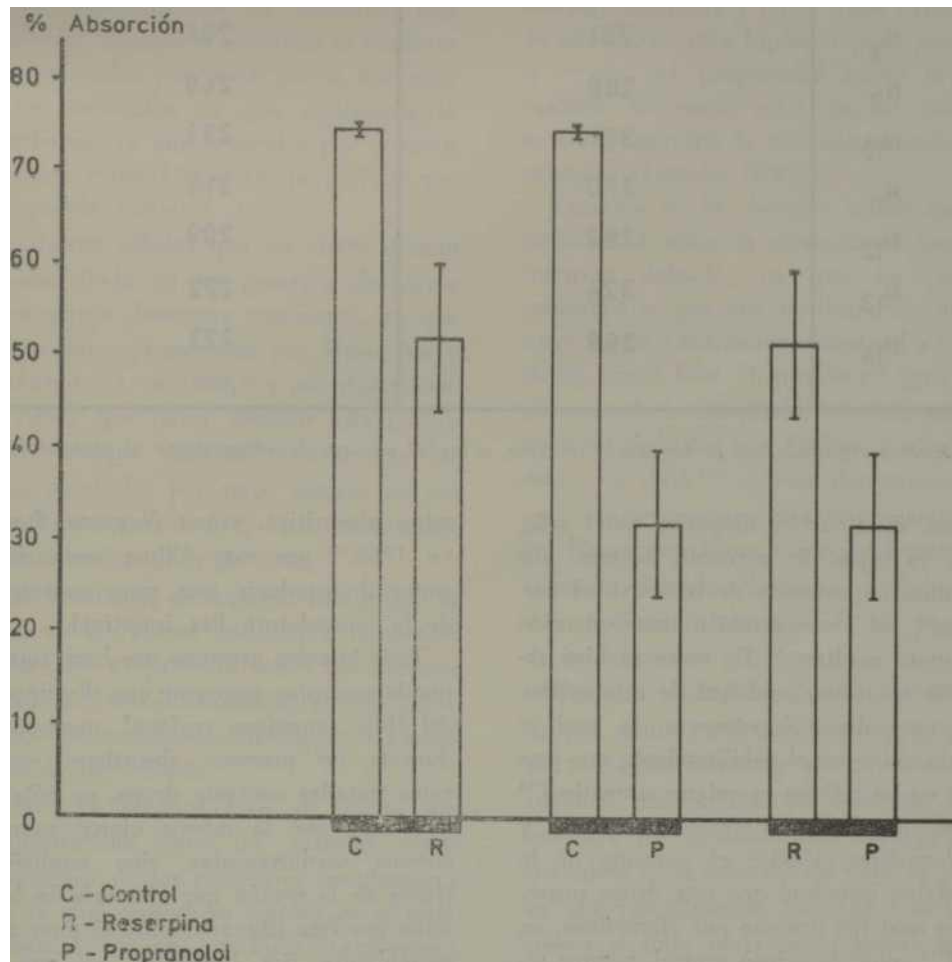


Gráfico 4.—Análisis comparativo entre los distintos porcentajes de absorción obtenidos en los tres grupos de ratas

CUADRO II

Ratas	Frecuencia cardíaca antes de administrar el Propranolol	Frecuencia cardíaca a los 30 min de administrado el Propranolol
N <sub>1</sub>	288	192
N <sub>2</sub>	324	186
N <sub>3</sub>	279	221
N <sub>4</sub>	213	180
N <sub>5</sub>	228	177
N <sub>6</sub>	279	174
N <sub>7</sub>	348	268
N <sub>8</sub>	251	204
N <sub>9</sub>	288	246
N <sub>10</sub>	312	222
N <sub>11</sub>	270	210
N <sub>12</sub>	282	209
N <sub>13</sub>	324	222
N <sub>14</sub>	298	273

Cambios registrados en la frecuencia cardíaca, a los 30 minutos de administrado el propranolol.

Esta disminución simpática antes señalada, es capaz de provocar, además, una disminución marcada de la actividad cardíaca,<sup>12</sup> así como también una reducción del gasto cardíaco.<sup>17</sup> De todos es bien conocida la acción principal de esta sustancia como droga hipotensora, la cual se lleva a cabo por el debilitamiento que produce en los reflejos vasculares simpáticos.<sup>14</sup>

Por otro lado, conocemos por *Green y colaboradores*, 1968,<sup>11</sup> el aumento de la peristalsis intestinal que esta droga provoca, la cual fue descrita por *Motovilova*, en 1964,<sup>14</sup> como de origen central, aunque sabemos por *Kowalewsky*, en 1965,<sup>14</sup> que la reserpina aumenta el contenido de histamina

plasmática, y por *Nagorna Stasiak*, en 1968,<sup>19</sup> que esta última sustancia es capaz de producir una gran contractura de la musculatura lisa intestinal.

Todo lo antes expuesto nos hace suponer que la reserpina provoque una disminución del flujo sanguíneo regional, mesentérico, durante los procesos absortivos, en las ratas tratadas con esta droga, no sólo por la acción que la misma ejerce sobre el sistema cardiovascular, sino también a través de la acción que ejercería la histamina por ésta liberada sobre el tono de la musculatura lisa intestinal, ya que fue demostrado por *Bean y Sidky*, en 1958,<sup>6</sup> cómo una contractura de la musculatura

lisa intestinal disminuye notablemente el flujo sanguíneo, como consecuencia de la compresión que sufren los vasos sanguíneos encargados de irrigar las vellosidades intestinales, y se sabe desde el año 1928, por *Borchard*,<sup>1</sup> y últimamente por *Arnirov*, 1968,<sup>3</sup> *Varro y colaboradores*, 1967,<sup>26</sup> y otros,<sup>1</sup> la interrelación existente entre circulación sanguínea regional mesentérica y la absorción intestinal, quienes han descrito una disminución en los procesos absorbentes cuando se disminuye el flujo sanguíneo regional.

Todo lo anteriormente planteado nos hace pensar que este último mecanismo sea el responsable de los resultados que obtuvimos, máxime si obviamos el aumento de la peristalsis provocado por la reserpina en los momentos en que realizamos la experiencia, ya que la técnica por nosotros empleada evitaría el efecto perjudicial que ésta podría incluir.

Es bueno señalar que un efecto directo de esta droga en los procesos absorbentes no se puede descartar totalmente, ya que existen datos presentados por *Mussachia y colaboradores*, en 1964,<sup>18</sup> y por *Aulsebrook* en 1965,<sup>4</sup> que hacen meditar esta posibilidad; aunque debemos aclarar que los datos obtenidos por estos autores en sus experiencias *in vitro*, son totalmente contradictorios unos de otros.

Los resultados alcanzados en el grupo de ratas en las cuales estudiamos la posible acción del propranolol sobre los procesos absorbentes, también evidenciaron una disminución de la toma de glucosa por los intestinos de las mismas.

Hace ya algunos años se conoce que el propranolol ejerce un marcado efecto bloqueador de los receptores betadrenérgicos, lo cual motivó su empleo en el tratamiento de algunas patologías cardiovasculares; ya que muchos autores evidenciaron sus efectos negativos sobre el cronotropismo —hecho que pudimos comprobar (cua-

dro II)— y el inotropismo cardíaco,<sup>21</sup> así como su efecto hipotensor.<sup>15</sup>

A nivel de la red vascular coronaria ha sido posible detectar receptores alfa adrenérgicos, que estimulados producen vasoconstricción, y receptores beta adrenérgicos, que también estimulados producen vasodilatación.<sup>13,23</sup> Se ha postulado, pues, que la vasodilatación observada después de bloquear los receptores beta adrenérgicos, resultaría de una estimulación sin oposición de los receptores alfa;<sup>21</sup> sin embargo, un cambio en las necesidades miocárdicas de oxígeno, por sí solo, puede originar variaciones en la resistencia vascular coronaria y en el ritmo cardíaco; de este modo, otra hipótesis para precisar el efecto del propranolol sobre la red vascular coronaria, sería que el medicamento disminuiría la necesidad miocárdica existente (*Epstein*, 1968).<sup>8</sup>

También se ha descrito la acción del propranolol sobre la musculatura lisa del intestino delgado, ya que ha podido comprobarse que este medicamento disminuye la actividad motora intestinal a través de su efecto beta bloqueador;<sup>24</sup> pero quizás unos de los resultados más interesantes sean los descritos por *Folcow y colaboradores*, en 1964,<sup>9,10</sup> quienes demostraron en sus experiencias que una estimulación de las fibras simpáticas vasoconstrictoras del intestino delgado, derivaba el flujo sanguíneo desde la mucosa a la vía vascular de la submucosa.

También *Oven Lundgren*, en 1964,<sup>16</sup> brindó datos interesantes sobre el papel de los betareceptores en la circulación regional mesentérica, ya que este autor encontró que, al administrar isopropilnoradrenalina en el intestino del gato, se provoca una vasodilatación marcada y se incrementa el flujo sanguíneo regional, predominando este aumento en las capas de la submucosa y mucosa, y siendo, sin embargo, sólo muy discreto para la muscularis.

Todo lo antes expuesto nos hace suponer que la acción perjudicial del propranolol sobre los procesos absorptivos intestinales de nuestra ratas, se hayan debido en parte a la disminución del flujo sanguíneo a través de las zonas de amplia actividad absorptiva; aunque, claro está, debemos también pensar en una posible disminución de las necesidades de oxígeno a este nivel, provocada por una posible acción del medicamento sobre el metabolismo celular intestinal, pues *Sutherland y colaboradores*, en 1966, indicaron que el receptor betaadrenérgico puede formar parte del sistema de la adenilciclasa, y se cree que el AMP cíclico media no sólo los efectos metabólicos de la estimulación adrenérgica, sino también los efectos cardíacos.<sup>1</sup> Por otro lado, se ha encontrado adenilciclasa

en todos los tejidos de los metazoos, motivo por el cual no podemos descartar una posible acción de la misma en los mecanismos directos de la absorción intestinal.

Es bueno señalar que al nosotros emplear el propranolol, pudimos detectar una disminución de la toma de glucosa por el intestino de las ratas, más marcada aún que cuando utilizamos la reserpina, lo cual nos hace plantearnos una nueva hipótesis investigativa. ¿Tienen los betarreceptores, mayor participación en los procesos absorptivos intestinales de glucosa que los alfa-receptores adrenérgicos?

#### *Agradecimiento*

Agradecemos la colaboración prestada en la realización de este trabajo, a la Dra. *Irma García* y a los Cros. *Elena Amigó, Mayda R. Pérez y Félix Hardy*.

#### SUMMARY

Campos, F. E. et al. *Adrenal receptors and intestinal absorption of glucose*. Rev Cub Med 14: 2, 1975.

During the last years, investigators have devoted their studies to determine the role played by adrenergic receptors in the regulation of organic functions and, however, their function in intestinal processes responsible for the incorporation of nutritive substances to the internal médium has not been yet completely described. To this end, glucose behavior during intestinal absorptive processes in albino rats was observed by quantitative determination of its absorption from intestinal lumen using reserpine and propranolol. Experimentally, 61 albino rats distributed in three groups were used: control rats, rats with propranolol, and rats with reserpine. Results showed a significant decrease ( $P < 0,01$ ) of glucose absorption from the intestine of rats treated with propranolol:  $32,10\% \pm 12,05$ ; in the rats treated with reserpine it was:  $52,40\% \pm 13,5$ . Possible action mechanisms of these drugs in the intestinal absorptive process are discussed.

#### RESUME

Campos, F. E. et al. *Adrénorecepteurs et absorption de glucose*. Rev Cub Med 14: 2, 1975.

Dans les dix dernières années, des chercheurs se sont consacrés à essayer de déterminer le rôle qui jouent les récepteurs adrénérgiques dans la régulation des fonctions organiques, bien qu'on n'a pas encore décrit leur fonction dans les processus intestinaux, étant ceux-ci responsables de l'incorporation de substances nutritives au milieu interne. Dans ce but on a observé le comportement subi par la glucose pendant les processus d'absorption intestinale des rats albinos par la détermination quantitative de leur disparition à partir du lumen intestinal, lorsqu'on utilise réserpine et propranolol. On utilise expérimentalement 61 rats albinos distribués en 3 groupes: rats controles, rats avec propranolol, rats avec réserpine. Les résultats obtenus montrent qu'il y a eu une diminution significative ( $P < 0,01$ ) de la prise de glucose par l'intestin des rats traités avec propranolol:  $32,10 \pm 12,95$ ; et pour le rats traités avec réserpine:  $52,40$  dfc  $13,5$ . On discute les possibles mécanismes d'action de ces drogues dans les processus d'absorption intestinale.



## РЕЗУЛТАТЫ

В работе описаны результаты исследования влияния респерина на процессы всасывания и транспорта веществ в кишечнике. Исследования проводились на крысах, которым вводили различные дозы респерина. Показано, что респерин вызывает сужение сосудов кишечника, что приводит к снижению кровотока и, следовательно, к уменьшению скорости всасывания. Также отмечено влияние респерина на моторную функцию кишечника, что может способствовать задержке веществ в просвете кишки. Результаты исследования подтверждают, что респерин оказывает комплексное влияние на процессы всасывания и транспорта веществ в кишечнике.

## BIBLIOGRAFIA

1. —*Abboud Francois, M.* Conceptos sobre receptores adrenérgicos. Clin Med N Am I Ed., pp. 1 009-1 016, Ed. Revolucionarias, Habana, Cuba, 1968.
2. —*Amirov, N.* Algunas leyes de la absorción de azúcar por el intestino delgado. Fisiología y patología del sistema digestivo. Referencias a reportes. Moscú, pág. 3-5, 1963.
3. —*Amirov, N.* Dependencia de la circulación para la absorción desde el intestino. Extracto de trabajos de tesis. Moscú, 1968.
4. —*Aulsebrook, K. A.* Intestinal transport of glucose and sodium; stimulation by reserpine and the humoral mechanism involved. Proc Soc Exp Biol Med 119: 387-389, 2, 1965.
5. —*Bean, J. and Sidky, M.* Intestinal blood flow as influenced by vascular and motor reactions to a cethylcoline and carbón dioxide. Am J Physiol 194: 512-518. 3, 1958.
6. —*Borchardt, T. W.* Studien uber die einwirkung der circulations and des intramuralen autonomen nervensystem and die Dunndarm reserption. Arch Ger Physiol B.B. 219: 213- 215, 1928.
7. —*Campos, F.* Influencia de la vasopresina, adrenalina e histamina sobre la absorción de glucosa por el intestino delgado. Datos en publicación por Instituto del Libro, Habana, Cuba.
8. —*Epstein, S., E. Braunwald.* Inhibición del sistema nervioso adrenérgico en el tratamiento de la angina de pecho. Clin Med N Am, I Ed., pp. 1031-1 040. Ed. Revolucionarias, Habana, Cuba, 1968.
9. —*Folkow, B. y col.* The effect of the sympathetic vasoconstrictor fibres on the intestinal resistance and capacitance vessels. Acta Physiol Scand 61: 445-457, 1964.
10. —*Folkow, B. y col.* The effect of the sympathetic vasoconstrictor fibres on the intestinal resistance and capacitance vessels. Acta Physiol Scand 61: 458-466, 1964.
11. —*Creen, R. D. y col.* Sensitivity changes in the isolated ileum of the guinea pig after pretreatment with reserpine. J Pharmacol Exp Ther 162: 270-276, 2, 1968.
12. —*Iida, N.* Mechanism of the cardiac action of reserpine. J Kansai Med Sch 15: 121- 128, 2, 1963.
13. —*Klogke, F. M. y col.* An intrinsic adrenergic vasodilator mechanism in the coronary vascular bed of the dog. Circ Res 16: 376, 1965.
14. —*Kowalenski, K.* Effects of reserpine on gastric histamine in rats. Gastroenterology 103 : 359-364, 6, 1965.
15. —*Lucchesi, B. et al.* Farmacología de los agentes bloqueadores adrenérgicos beta. Prog Cardiovasc Dis 11: 410-430, 5, 1969.
16. —*Lundgren, O.* Blood flow distribution and countercurrent exchange in the small intestine. Acta Physiol Scand (Supp.) 303: 5, 1967.
17. —*Manson, D. T. and E. Braunwald.* Effects of guanethidine, reserpine and methyl dopa on reflex venous and arterial constriction in man. J Clin Invest 43: 1 449-1 463, 7, 1964.
18. —*Musacchia, J. y col.* Intestinal absorption of D-glucose (in vitro) in hamster. Effect of a large dose of reserpine. Proc Soc Exp Biol 117: 502-504, 2, 1964.
19. —*Nagorna-Stasiak, B.* Effect of neurohormones on the motor function of the alimentary tract in domestic animals. Acta Physiol 19: 212-222, 2, 1968.
20. —*Nelson, N.* A photometric adaptation of the Somogyi method for the determination of glucose. J. Biol Chem 153: 375, 1944.

1. —*Parrot, J. R.* and *l. Grayson*. Myocardial vascular reactivity after beta adrenergic blockade. *Lancet* *1*: 338, 1966.
2. —*Rasmussen, H.* The influenced of parathyroid function upon the transport of calcium in isolated sacs of rat small intestine. *Endocrinology* *65*: 517-519, 3, 1959.
3. —*Robin son, B. F.* Relation of heart rate and systolic blood pressure to the onset of pain in angina pectoris. *Circulation* *35*: 1 073, 1967.
4. —*Thomas Fred, B.* and *col.* Steatorrhea in thyrotoxicosis. Relation to hypermotility and excessive dietary fat. *J Intern Med* *78*: 669-675, 5, 1973.
5. —*Varro, V. y col.* Effects of decreased local circulation on the absorptive capacity of a small intestine loop in the dog. *Am J Dig Dis* *10*: 170-175, 2, 1965.
6. —*Varro, V. y col.* The effect of vasoactive substances on the circulation and glucose absorption of an isolated jejunal loop in the dog. *Am J Dig Dis* *12*: 46-59, 1, 1967.
7. —*William Mager y Jacobson*. Relationship of mesenteric blood flow to intestinal absorption of carbohydrates. *J Lab Clin Med* *63* : 853-863, 5, 1964.
8. —*Wiseman, G.* Absorption from the intestine. I Ed. Academic Press, London, 1964.
9. —*Zaccheo, T. J.* and *R. Levitón*. Efecto de la hipofisectomía sobre el transporte de glucosa intestinal en la rata. *Am J Gastroenterol* *49* : 349-354, 4, 1968.