

ESTUDIS SOBRE L'ACCIÓ DE LA INSULINA. EFECTES DE LA INSULINA SOBRE LA PRESSIÓ ARTERIAL I LA RESPIRACIÓ

per

J. PUCHE I ÀLVAREZ

En una sèrie experimental anterior (1) vaig tenir ocasió de comprovar certes modificacions de la dinàmica circulatoria i del ritme i amplada dels moviments respiratoris, en animals als quals havia injectat fortes dosis d'insulina. L'opinió més generalitzada entre els que s'ocupen de l'estudi d'aquestes qüestions, és la que atribueix aquests efectes a la hipoglucèmia i també als mecanismes funcionals que entren en joc per a restablir el nivell normal de la glucosa sanguínia. No obstant això, fa un cert temps que no considero molt adequada aquesta explicació excessivament simplista i a la qual se solen atribuir també tots els símptomes que constitueixen l'anomenat síndrome hipoglucèmic. Els fets que es van coneixent sobre el particular, justifiquen aquesta prevenció i em mouen, a més, a insistir sobre aquest punt amb algunes experiències.

La dificultat que suposa l'aparició de símptomes convulsius després d'administrar fortes dosis d'insulina, per a l'estudi de les relacions que haguessin pogut existir entre aquesta i els seus efectes circulatoris, em deci-

diren a realitzar les meves observacions sobre animals anestesiats, en els quals, suprimides o molt atenuades les manifestacions motrius, qualsevol variació circulatòria o respiratòria que es produís, seria més fàcil de valorar en relació amb els desplaçaments del nivell glucèmic.

TÈCNICA

Per a aquestes experiències he emprat gossos anestesiats amb cloralosa, anestèsia que, entre altres avantatges, té la de no alterar ostensiblement la glucèmia ni la circulació, assegurant, a més, l'exclusió dels símptomes convulsius en els animals, encara que se'ls injectin fortes dosis d'insulina.

D'aquesta manera queden exclosos els símptomes convulsius, sense que això suposi una alteració apreciable en la minva del nivell glucèmic, com tampoc de les possibilitats de recuperació.

La glucèmia fou investigada seguint el mètode d'Hagedorn-Jensen, amb la modificació de Somogyi.

Emprem en aquest lot d'experiències la mateixa marca d'insulina (Leo), que fou injectada per via endovenosa en la proporció aproximada de 10 u. per Kg.

RESULTATS

A continuació donem resumidament la marxa dels experiments d'aquesta sèrie.

Experiment I

5-XII-31. Gos de 10 kg.		Glucèmia mg. per 100	Pressió arterial mm. Hg.
12.45 h.	Anestèsia		
13	1. ^a presa sang jugular.....	99	120
13.45	2. ^a presa sang jugular.....	94	120

		Glucèmia mg. per 100	Pressió arte- rial mm. Hg.
13.50	100 unitats d'insulina (via endove- nosa).		
14.6	3. ^a presa sang jugular.....	62	135
14.17	4. ^a presa sang jugular.....	55	130
14.32	5. ^a presa sang jugular.....	86	130
14.56	6. ^a presa sang jugular.....	42	105
15.26	7. ^a presa sang jugular.....	38	
15.56	8. ^a presa sang jugular.....	29	95
16.26	9. ^a presa sang jugular.....	42	
16.56	10. ^a presa sang jugular.....	36	105

Experiment 2

7-XII-31. Gos de 8 kg.

13 h.	Anestèsia		
14	1. ^a presa sang jugular.....	119	115
14.50	50 unitats d'insulina (via endove- nosa).		
15.5	2. ^a presa sang jugular.....	84	120
15.25	3. ^a presa sang jugular.....	52	110
15.55	4. ^a presa sang jugular.....	98	110
15.25	5. ^a presa sang jugular.....	71	100
16.55	6. ^a presa sang jugular.....	58	90
16.25	7. ^a presa sang jugular.....	37	85
17	8. ^a presa sang jugular.....	42	95
18			

Experiment 3

22-III-32. Gos de 7 kg.

11 h.	Anestèsia		
12	1. ^a presa sang jugular.....	112	135
12.25	75 unitats d'insulina (via endove- nosa).		
12.35		155
12.55	2. ^a presa sang jugular.....	78	145
12.30	3. ^a presa sang jugular.....	77	110
13	4. ^a presa sang jugular.....	66	90
14 30		75
14.15	5. ^a presa sang jugular.....	56	85
15.50	6. ^a presa sang jugular.....	41	85
15.40	7. ^a presa sang jugular.....	30	95
16.10	8. ^a presa sang jugular.....	27	100
17.40	9. ^a presa sang jugular.....	25	105
18.40	10. ^a presa sang jugular.....	20	113

Experiment 4

10 h.	23-III-32. Gos de 10 kg. Anestèsia	Glucèmia mg. per 100	Pressió arte- rial mm. Hg.
10.30	1. ^a presa sang jugular.....	114	120
11	100 unitats d'insulina (via endove- nosa).		
11.10	2. ^a presa sang jugular.....	96	130
11.30	3. ^a presa sang jugular.....	52	125
12	4. ^a presa sang jugular.....	154	125
12.45	5. ^a presa sang jugular.....	100	115
13.15	6. ^a presa sang jugular.....	45	105
13.16	80 unitats d'insulina (via endove- nosa).		
13.30	7. ^a presa sang jugular.....	123	115
13.45	8. ^a presa sang jugular.....	82	120
14	9. ^a presa sang jugular.....	48	125
14.30	10. ^a presa sang jugular.....	30	118
15.30	11. ^a presa sang jugular.....	24	115
16.30	12. ^a presa sang jugular.....	18	120
17	13. ^a presa sang jugular.....	21	128
18	14. ^a presa sang jugular.....	37	125

De la lectura de les dades precedents podem deduir un esquema dels resultats. Poc després de la injecció d'insulina, s'observa un ascens gradual i poc accentuat de la pressió arterial, acompanyat de taquicàrdia i d'un augment de la freqüència i amplitud respiratòries (vegeu fig. 1, exp. 1). Durant aquest període inicial la glucèmia comença a baixar, essent interrompuda la uniformitat d'aquest descens per algunes elevacions del nivell glucèmic que de vegades sobrepassa el valor del principi.

Ulteriorment, la pressió arterial baixa, assolint els seus valors més baixos dues hores després de la injecció d'insulina (fig. 2, exp. 3). En aquest període intermedi solen produir-se certes modificacions respiratòries en forma de petits accessos que no van acompanyats de cap modificació en la pressió arterial (fig. 3, exp. 1). No obstant això, aquestes alteracions de la respiració poden

adoptar altres característiques (fig. 2). En aquest període la glucèmia baixa a valors més baixos, però també es veuen aquí elevacions considerables i de poca duració del nivell glucèmic.

En un tercer període la pressió arterial puja, però assolint només excepcionalment els valors inicials. Durant aquesta fase la glucèmia arriba als seus valors més baixos, manifestant-se en aquest període amb tota evidència una clara dissociació entre els efectes pressors i l'efecte hipoglucemiant (figs. 4 i 5).

Per a comprovar aquests resultats realitzarem un experiment control que consignem a continuació:

Experiment control

4-IV-32. Gos de 10 kg.		Glucèmia mgs. per 100	Pressió arterial mm. Hg.
13 h.	Anestèsia		
13.30	1. ^a presa sang jugular.....	91	130
13.31	100 unitats d'insulina inactivada (via endovenosa).		
13.45	2. ^a presa sang jugular.....	109	140
15	3. ^a presa sang jugular.....	100	130
16	4. ^a presa sang jugular.....	91	120
18	5. ^a presa sang jugular.....	91	110

La insulina utilitzada en aquest darrer experiment fou inactivada seguint la tècnica de Burger. Els resultats, com pot veure's, són, en el que afecta a la pressió arterial, molt semblants als observats amb l'extracte insular actiu (augment gradual i immediat de la pressió arterial, seguit d'un efecte hipotensor que assoleix el seu màxim a les quatre hores de la injecció). La glucèmia puja un xic i torna després al seu nivell inicial. En aquest experiment s'han d'assenyalar algunes particularitats en el que fa referència als efectes produïts per la insulina inactivada; l'efecte hipotensor fou aquí més accentuat

sobre la pressió diastòlica, coincidint, a més, amb una acció bradicarditzant que no pogué observar-se en els casos precedents. La respiració presenta també una bradipnea considerable (figs. 6 i 7).

COMENTARI

És evident que els extractes insulínics, a més de llur influència sobre el metabolisme dels glúcids, actuen sobre altres sistemes orgànics, produint en ells modificacions funcionals d'intensitat variable. Ara bé, aquests efectes ¿són imputables a una acció primitiva i directa de la insulina sobre els sistemes afectats o s'hauran d'atribuir les modificacions observades a un efecte secundari depenent de la hipoglucèmia?

Edwards i Page (2) atribuïren els efectes hipotensors consecutius a la injecció d'insulina a la hipoglucèmia que, segons aquests autors, determinaria un defalliment cardíac responsable de la hipotensió. Edwards i Page observen, a més, al costat del descens de la pressió sanguínia, taquicàrdia i disminució ràpida de la capacitat motora del cor, sense que hi hagi en cap moment de l'experiència cap variació primitiva de la resistència perifèrica.

Redisch (3) i Sánchez Cuenca (4) observen, sota la influència de la insulina, modificacions de la circulació perifèrica, que afecten principalment al sistema capil·lar.

Gley i Kisthinos (5) troben en els extractes de pàncreas desinsulinitzats una acció hipotensora que atribueixen a un principi contingut en aquells, de naturalesa química desconeguda i distint del principi hipoglucomiant.

Alessandri (6) confirma els resultats de Gley i Kis-

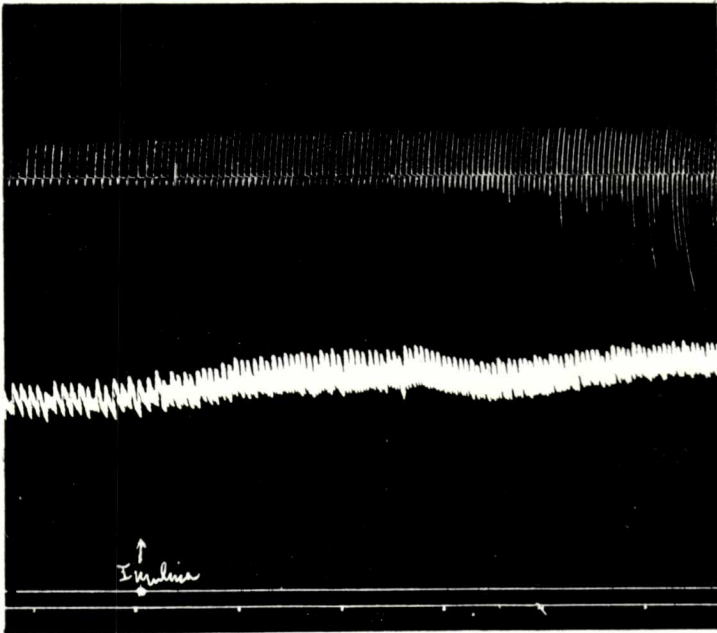
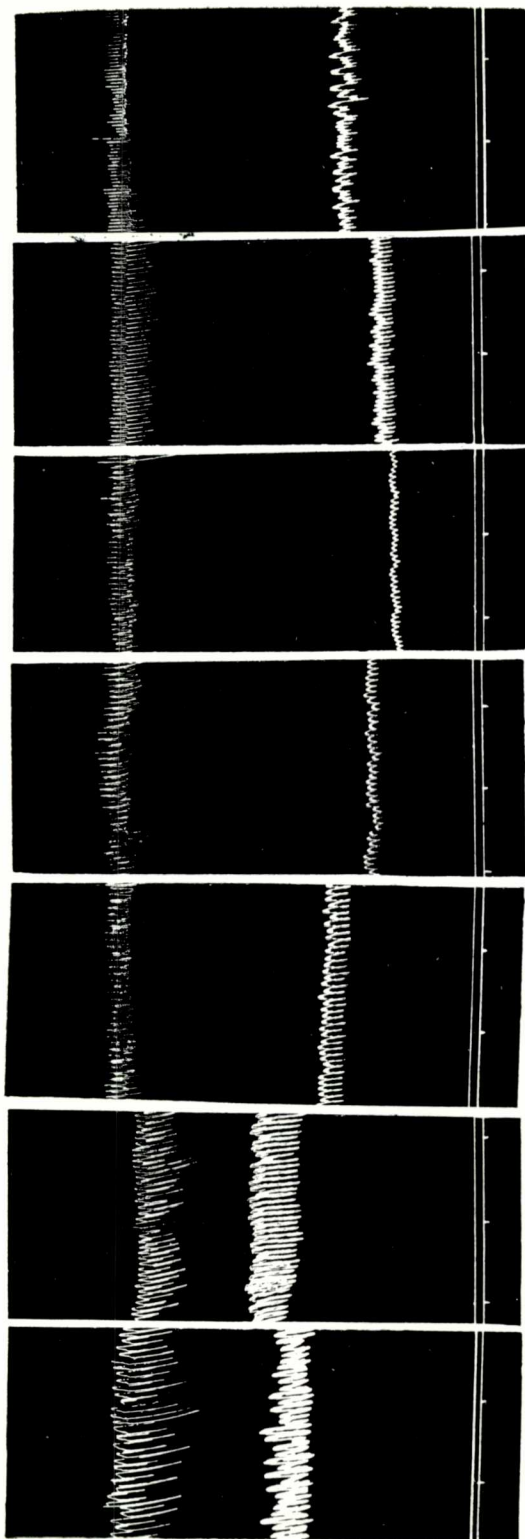


Figura 1. — Traçat de la pressió arterial (experiment 1). Temps en minuts. Efectes immediats de la injecció d'insulina.



a *b* *c* *d* *e* *f* *g*

Figura 2. — Traçats de la pressió arterial i dels moviments respiratoris de l'experiment 3. Temps en minuts
a) abans de la injecció d'insulina (primera presa); *b*) trenta minuts després d'injectar 10 unitats d'insulina per kg. (segona presa);
c) una hora després de la injecció (tercera presa); *d*) una hora i trenta-cinc minuts després (quarta presa); *e*) dues hores després;
f) a les quatre hores de la injecció (setena presa); *g*) cinc hores i quinze minuts després (vuitena presa).

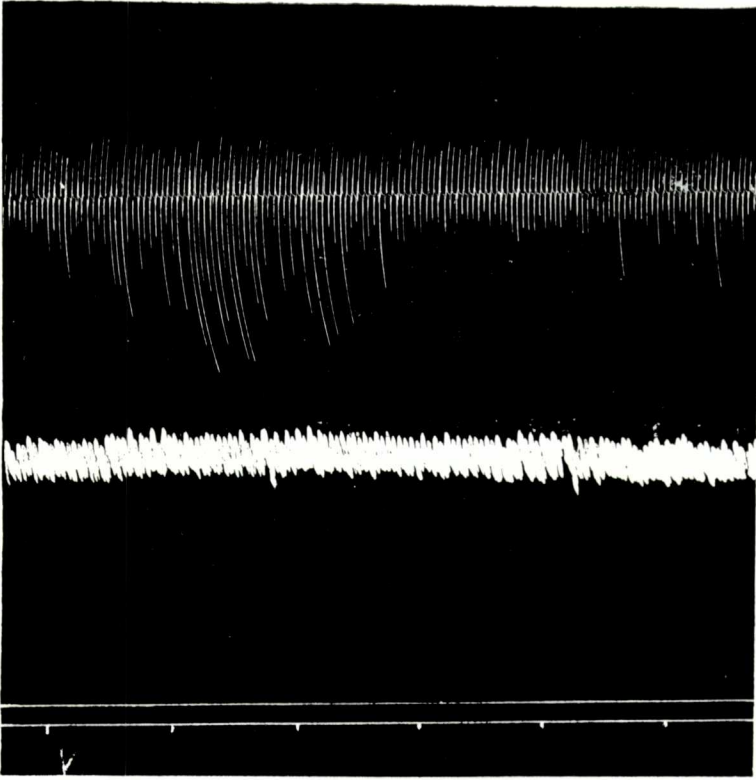


Figura 3. — Traçat de la pressió arterial i de la respiració de l'experiment 1. Aquest traçat coincideix amb la cinquena presa de sang.

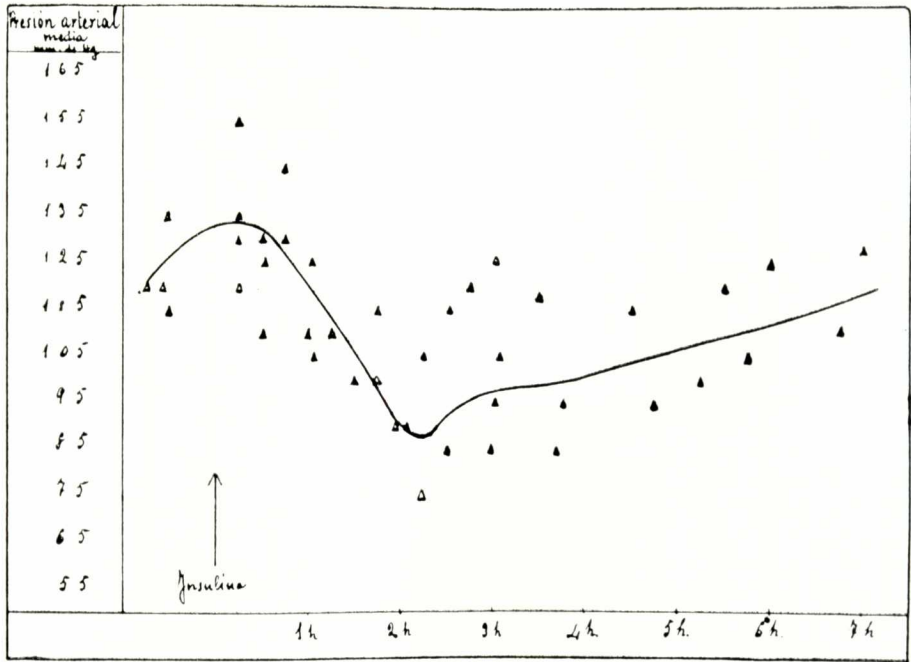


Figura 4. — Corba de les variacions de la pressió arterial mitjana, consecutivament a la injecció d'insulina

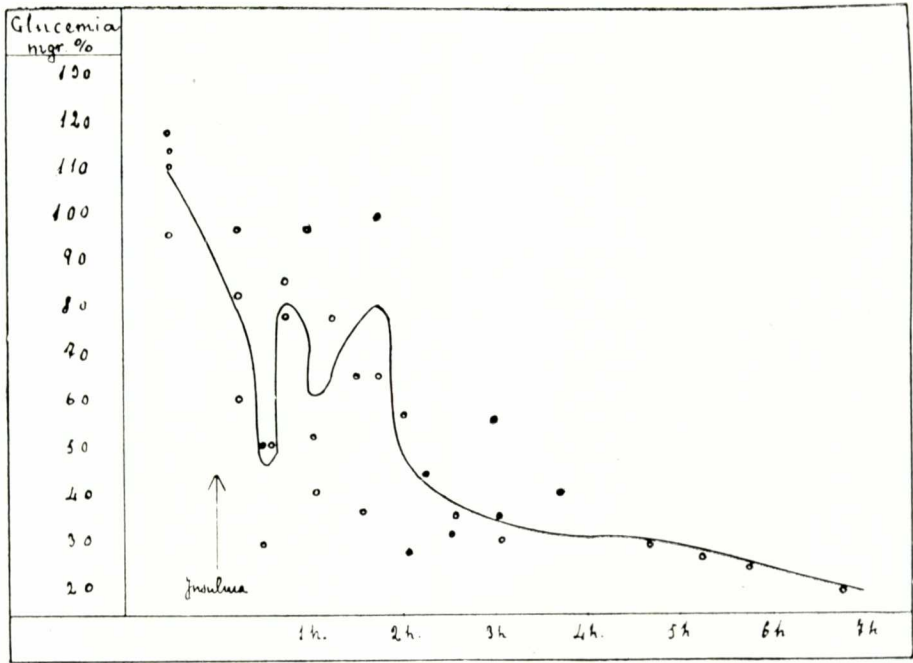


Figura 5. — Corba de les variacions glucèmiques consecutives a la injecció de dosis fortes d'insulina

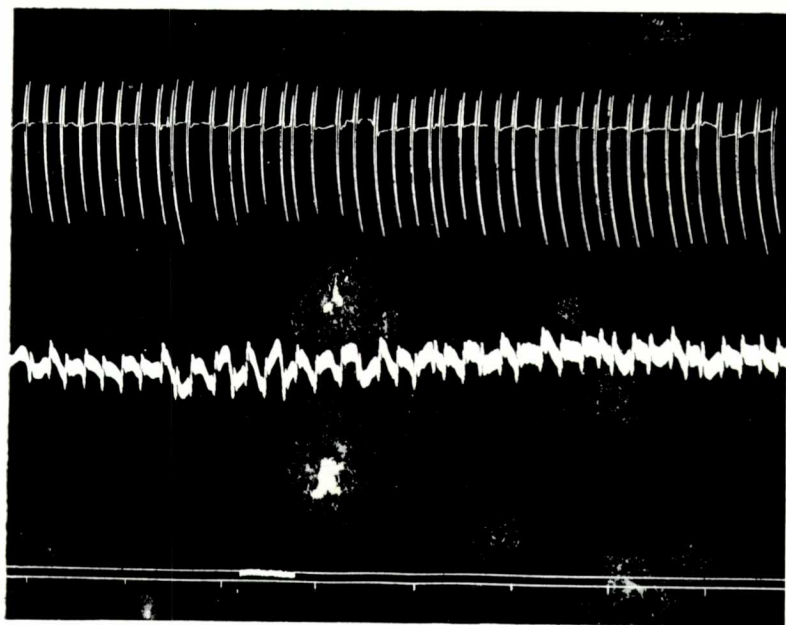


Figura 6. — Efectes immediats sobre la pressió i sobre els moviments respiratoris de la insulina inactivada (10 unitats per kg.).
(Experiment control.)

thinios en l'home i sosté la no especificitat del principi hipotensor contingut en els extractes de pàncreas, ja que també pot aïllar-se del teixit cerebral i del teixit hepàtic.

Tornant una altra vegada a les nostres experiències, podem afirmar que hi ha, en efecte, una divergència manifesta entre l'acció hipotensora i l'acció hipoglucemiant. És clar que a això podria argüir-se que, havent-hi per part dels sistemes afectats una ampla autonomia funcional en el que fa referència als mecanismes de recuperació, no té res de particular aquella divergència. A més, la contraprova que suposa el reproduir el fenomen hipotensor amb insulina inactivada, posa fora de dubte la realitat que hi ha un principi hipotensor independent de l'hipoglucemiant.

Però tampoc no hem de deixar d'esmentar certes accions secundàries a la hipoglucèmia insulínica, que poden exercir efectes apreciables sobre el sistema cardiovascular. Recordem, a propòsit d'això, que Houssay, Lewis i Molinelli (7) demostraren l'existència de descàrregues adrenals consecutives a l'acció hipoglucemiant de la insulina, la qual cosa harmonitza amb les observacions d'Abe (8) sobre la midriasi posthipoglucèmica, i amb les nostres pròpies. No obstant això, malgrat que en les nostres observacions hem comprovat fenòmens d'excitació simpàtica (midriasi, taquicàrdia) coincidents en alguna ocasió amb puges passatgeres de la glucèmia, és també cert que la pressió arterial es modifica molt poc, en aquestes circumstàncies, persistint la marcada tendència a la hipotensió, sens dubte perquè el principi hipotensor que acompanya la insulina actua més intensament que aquestes altres influències depenents de la hipoglucèmia.

En tot cas convindrà tenir en compte la possibili-

tat d'aquestes accions secundàries, per a poder explicar-nos certes peculiaritats de l'acció cardio-vascular o respiratòria de la insulina que poguessin estar vinculades amb aquelles.

CONCLUSIONS

La insulina administrada en la proporció de 10 unitats per quilogram (via endovenosa) exerceix sobre la pressió arterial del gos, un lleuger efecte hipertensor immediat, seguit d'un descens de la pressió arterial que assoleix els seus valors més baixos dues o tres hores després de la injecció.

L'efecte hipotensor no depèn, en absolut, de l'acció hipoglucemiant de la insulina, si bé pot estar condicionat per aquella en certa proporció.

La respiració també presenta modificacions immediates i tardanes en l'amplitud i en la freqüència dels seus moviments.

En el transcurs d'aquesta sèrie experimental hem observat de vegades pugues sobtades del nivell glucèmic de durada fugaç, i intercalats entre valors més baixos, pugues que poden atribuir-se a la intervenció dels mecanismes gluco-reguladors.

*Laboratori de Fisiologia.
Facultat de Medicina. València.*

BIBLIOGRAFIA

1. *J. Puche i Alvarez*, Acción de la hipoglucemia insulínica sobre el funcionamiento de la cabeza aislada. *Crónica Médica*, setembre 1931, 719.
2. *D. I. Edward i Page*, Observations on the circulation during hypoglucemia from large doses of insulin. *Amer. Journ. of Phys.*, LXIX, 133; 1924.
3. *W. Redisch*, Neue Beobachtung mit den Capillarmikroskopie. *Berliner K. Wochenschrift*, 2235; 1924.
4. *B. Sánchez Cuenca*, Acción de la insulina sobre la circulación capilar. *Anales de la Clínica del Prof. Jiménez Díaz*, I, 247; 1928.
5. *Gley i Kisthinos*, Action des extraits pancreatiques sur la pression arterielle. *C. R. de la Soc. de Biologie de Paris*, XCIX, 1840; 1928.
6. *H. Alessandri*, Recherches sur l'effet hypotenseur des extraits pancréatiques desinsulinisés. *C. R. Soc. de Biologie*, CV, 247; 1930.
7. *Houssay, Lewis i Molinelli*, Rôle de la sécrétion d'adrénaline produite pendant l'hypoglycémie par l'insuline. *C. R. de la Soc. de Biologie de Paris*, XCI, 1011; 1924.
8. *Y. Abe*, Das Verhalten der Adrenalinsekretion bei der Insulinvergiftung. *Archiv. f. Experimentelle Pathol. und Pharmacologie*, CIII, 773; 1924.