

DEPARTAMENTO DE FISILOGIA  
FACULTAD DE FARMACIA. UNIVERSIDAD DE GRANADA

UTILIZACION DIGESTIVA DE LA GRASA Y NIVELES SERICOS  
DE ACIDOS GRASOS EN RATAS ADULTAS. INFLUENCIA DE LA  
NIALAMIDA (INHIBIDOR DE LA MONOAMINOOXIDASA)

López Aliaga, I. Barrionuevo, M. y Campos, M.S.

RESUMEN

Se ha estudiado en ratas adultas la influencia de la nialamida, inhibidor de la monoaminoxidasa, administrada durante 15 ó 30 días a dosis de 20 mg/100 g de dieta, sobre la utilización digestiva de la grasa y niveles séricos de ácidos grasos.

La administración de nialamida durante 30 días, conduce a una caída en la absorción lipídica en hembras. Sin embargo, la utilización digestiva de la grasa permanece alta (valores normales).

A nivel metabólico, la nialamida administrada durante 15 ó 30 días disminuye los porcentajes relativos de ácido oleico en suero y aumenta los de ácido araquidónico.

SUMMARY

Digestive utilization of fat and serum fatty acid levels were studied in adult rats (230 g) under the influence of nialamide, an inhibitor of monoaminoxidase, administered in daily doses of 20 mg/100 g diet during 15 or 30 days, with food intake controlled (pair fed).

The addition of nialamide during 30 days, leads fat absorption fell in females. However, digestive utilization of fat remained high (normal values).

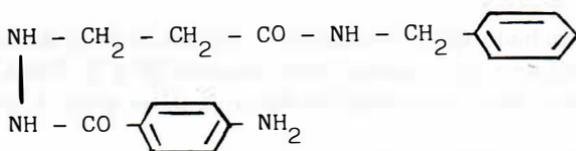
Metabolic studies revealed that the administration of nialamide for periods of 15 or 30 days produced a decrease of oleic acid and increment of arachidonic acid in percentage in serum.

## INTRODUCCION

La importancia nutricional de la grasa se debe a un gran número razones: no sólo representan una fuente importante de calorías y nutrientes sino que también actúan como vehículo de absorción de vitaminas liposolubles, suministran ácidos grasos esenciales y participan en la formación de membranas así como en la aparición del tejido adiposo de reserva. Aunque la grasa, de todos los nutrientes, es el más difícil de absorber, está demostrado que este proceso es altamente eficiente, así individuos normales son capaces de absorber aproximadamente un 96% del total de lípidos neutrales ingeridos (4).

La nialamida, un inhibidor de la monoaminoxidasa (MAO), derivada de la hidrazina:

## FORMULA 1



aumenta la concentración de glucocorticoides por un incremento en la liberación de la hormona adrenocorticotropa en respuesta a altos niveles de noradrenalina endógena, dado que la nialamida inhibe irreversiblemente la monoaminoxidasa (1, 2), enzima involucrada en el catabolismo de la catecolaminas.

Dado el conocido efecto lipolítico de los glucocorticoides (3, 5, 9, 11) hemos considerado interesante llevar a cabo el estudio de la influencia de la nialamida sobre la utilización digestiva de la grasa y los niveles séricos de los diferentes ácidos grasos.

## MATERIAL Y METODO

Los animales de experimentación utilizados han sido ratas blancas (*Ratus norvegicus*, raza Wistar albina) de ambos sexos y 230 g de peso medio. Estos animales se alojaron en células individuales de metabolismo con sistema de separación para recogida de heces y orina; las jaulas se situaron en una cámara termorregulada a  $22 \pm 2^\circ\text{C}$ , convenientemente ventilada y con fotoperíodo controlado.

Se han llevado a cabo los siguientes grupos de experimentos:

- A) dieta control sin adición de nialamida y suministrada "ad libitum".
- B) dieta control sin adición de nialamida y con ingesta perfectamente controlada "pair fed".

C) dieta control adicionada de nialamida (20 mg/100 g de dieta), administrada durante 15 días y con ingesta perfectamente controlada "pair fed".

D) dieta control adicionada de nialamida (20 mg/100 g de dieta), administrada durante 30 días y con ingesta perfectamente controlada "pair fed".

En los experimentos B, C y D, la ingesta de alimento fue la misma (pair fed), de acuerdo a los requerimientos nutricionales de ambos sexos.

En todos los experimentos se han utilizado lotes de 10 ratas, mitad hembras y mitad machos.

Los experimentos A, B y C constan de un período de 5 días de adaptación a la dieta y condiciones experimentales y de un período principal de 10 días, durante el cual se controla la ingesta y se recogen diariamente y por separado heces y orina.

En el experimento D, el tiempo de adaptación se prolonga a 20 días.

Finalizado el período principal y después de un ayuno de 24 horas, se extrae la sangre por canulación de la aorta abdominal.

El contenido de grasa en la dieta y heces fue medido por el método de Stoldt: la muestra se trata con CIH y se lava con agua caliente hasta que el pH sea neutro. La grasa se extrae con éter etílico y se determina la cantidad de grasa extraída de la muestra por diferencia de peso del matraz.

Los niveles séricos de ácidos grasos se determinaron por cromatografía gaseosa.

Los resultados experimentalmente obtenidos se tratan estadísticamente usando el test de la "t" de Student.

## RESULTADOS

### 1) *Utilización digestiva de la grasa:*

Se observa que cuando a las ratas se les restringe la dieta (pair fed), al tener menor ingesta de grasa que los animales alimentados "ad libitum", como es lógico, se reduce la absorción de este nutriente ( $p < 0.001$ ) en ambos sexos, así mismo la excreción fecal de grasa es menor ( $p < 0.05$ ) y no se afecta significativamente la utilización digestiva de la grasa juzgada por su coeficiente de digestibilidad aparente (CDA) (Tabla 1).

Al administrar nialamida durante 15 días, se observa que el fármaco no tiene ningún efecto sobre la absorción de grasa cuando se comparan los resultados de los experimentos B y C. A los 30 días, la nialamida conduce a una caída en la absorción lipídica en hembras ( $p < 0.02$ ), que se refleja en una disminución del CDA ( $p < 0.05$ ). En los machos, y en el mismo período de tiempo, disminuye la excreción fecal de grasa ( $p < 0.05$ ) elevándose ligeramente su CDA ( $p < 0.05$ ) (Tabla 1).

A pesar de las variaciones encontradas entre ambos sexos en el CDA de la grasa al administrar el fármaco durante 30 días, se ha de indicar que la utilización digestiva de este nutriente se encuentra en valores elevados (91,6 en hembras y 93,9 en machos) (Tabla 1).

TABLA 1

Cambios ponderales y utilización de la grasa en ratas alimentadas "ad libitum" y "pair fed" con o sin administración de nialamida (IMAO) (20 mg/100 g de dieta).

Hembras	$\Delta$ peso g/rata/día	Grasa ingerida mg/rata/día	Grasa fecal mg/rata/día	Grasa absorbida mg/rata/día	CDA (%)
A) "Ad libitum" (control)	0.82 $\pm$ 0.31	699.3 $\pm$ 38.25	32.3 $\pm$ 3.69	653.2 $\pm$ 36.76	95.4 $\pm$ 0.49
B) Pair fed	-1.30 $\pm$ 0.19 <sup>ooo</sup>	371.2 $\pm$ 0	22.6 $\pm$ 1.64 <sup>o</sup>	348.6 $\pm$ 1.64 <sup>ooo</sup>	93.9 $\pm$ 0.43
C) Pair fed + Nialamida 15 días	-1.48 $\pm$ 0.16	369.6 $\pm$ 0	22.6 $\pm$ 4.59	347.0 $\pm$ 4.59	94.0 $\pm$ 1.25
D) Pair fed + Nialamida 30 días	-1.02 $\pm$ 0.10	369.6 $\pm$ 0	31.1 $\pm$ 3.05	338.5 $\pm$ 3.05 <sup>++</sup>	91.6 $\pm$ 0.83 <sup>+</sup>
<b>Machos</b>					
A) "Ad libitum" (control)	6.94 $\pm$ 0.37	1084.8 $\pm$ 22.72	94.4 $\pm$ 10.15	990.4 $\pm$ 21.06	91.3 $\pm$ 0.93
B) Pair fed	2.92 $\pm$ 0.22 <sup>ooo</sup>	556.8 $\pm$ 0	47.2 $\pm$ 2.63	509.6 $\pm$ 2.63 <sup>ooo</sup>	91.5 $\pm$ 0.47
C) Pair fed + Nialamida 15 días	2.32 $\pm$ 0.25	554.4 $\pm$ 0	49.1 $\pm$ 6.04	505.3 $\pm$ 6.04	91.1 $\pm$ 1.09
D) Pair fed + Nialamida 30 días	-0.42 $\pm$ 0.16 <sup>***</sup>	554.4 $\pm$ 0	33.9 $\pm$ 5.09 <sup>+</sup>	520.5 $\pm$ 5.09	93.9 $\pm$ 0.92 <sup>+</sup>

Valores medios de 5 ratas  $\pm$  E.E.M.

En comparación con ratas alimentadas "ad libitum"; <sup>o</sup> p < 0.05; <sup>ooo</sup> p < 0.001

En comparación con ratas alimentadas "pair fed" con Nialamida 15 días; <sup>\*\*\*</sup> p < 0.001

En comparación con ratas alimentadas "pair fed"; <sup>+</sup> p < 0.05; <sup>++</sup> p < 0.02

## 2) Niveles séricos de ácidos grasos:

A nivel metabólico, cuando se estudian los porcentajes de los diferentes ácidos grasos en suero, se observa que al restringir la dieta (pair fed), el porcentaje de ácido oleico ( $C_{18:1}$ ) se reduce ( $p < 0.001$  en hembras) (Tabla 2), mientras que el porcentaje de ácido araquidónico ( $C_{20:4}$ ) aumenta en suero ( $p < 0.001$ ) (Tabla 2) frente a ratas alimentadas "ad libitum". Este efecto es bastante menos marcado en los machos.

La administración de nialamida durante 15 ò 30 días conduce a un descenso significativo en el porcentaje de ácido oleico ( $p < 0.001$ ) en hembras cuando se compara con ratas alimentadas "ad libitum", en tanto el ácido araquidónico aumenta a los 15 días de administrar nialamida, llegando este aumento a ser significativo a los 30 días de suministrar el fármaco ( $p < 0.001$ ) (Tabla 2).

En el caso de los machos estos efectos tienen lugar en menor proporción, excepto en el caso de ratas con administración de nialamida durante 15 días que se aprecia en el porcentaje de ácido araquidónico en suero una ligera disminución (Tabla 2).

Por otra parte, con objeto de conocer si la nialamida "per sé" tiene efecto sobre el metabolismo de los ácidos grasos, se han contrastado los resultados obtenidos en las ratas alimentadas a la par con las que se les suministra nialamida durante 15 ó 30 días, encontrando en relación al ácido oleico que no se aprecia un efecto neto de la nialamida, mientras que aumenta marcadamente el porcentaje de ácido araquidónico en el suero de las hembras ( $p < 0.01$ ) y en los machos aunque se aprecie, este efecto es bastante menos patente (Tabla 2).

## DISCUSION

### 2) Utilización digestiva de la grasa:

La utilización digestiva de la grasa no sufre modificaciones en ratas con restricción dietética (pair fed) de ambos sexos cuando se compara con ratas alimentadas "ad libitum", lo que demuestra que el nivel de grasa ingerida no modifica la utilización de este nutriente.

Estudios previos realizados por Reche y col. (10) han puesto de manifiesto que incluso la administración prolongada de nialamida no afecta la utilización digestiva de la grasa; de hecho los resultados obtenidos indican que sólo en las hembras y después de administrar nialamida durante 30 días, disminuye la absorción de grasa aunque la utilización digestiva de este nutriente se encuentra dentro de los valores normales.

TABLA 2

Niveles séricos de ácidos grasos expresados como porcentajes de ácidos grasos en ratas alimentadas "ad libitum" y "pair fed" con o sin administración de nialamida (IMAO) (20 mg/100 g de dieta).

<b>Machos</b>	<b>C<sub>14</sub></b>	<b>C<sub>16</sub></b>	<b>C<sub>16:1</sub></b>	<b>C<sub>18</sub></b>	<b>C<sub>18:1</sub></b>	<b>C<sub>18:2</sub></b>	<b>C<sub>18:3</sub> W 6</b>	<b>C<sub>18:3</sub> W 3</b>	<b>C<sub>20:4</sub> W 6</b>	<b>C<sub>22:6</sub> W 3</b>
A) "Ad libitum" (control)	1.0 ± 0.13	19.7 ± 0.65	6.3 ± 1.06	17.5 ± 1.0	27.4 ± 0.48	9.3 ± 1.07	0.3 ± 0.03	0.3 ± 0.05	15.5 ± 1.16	3.5 ± 0.89
B) Pair fed	0.8 ± 0.07	19.1 ± 0.39	4.6 ± 0.53	18.0 ± 0.35	22.9 ± 0.39 <sup>ooo</sup>	10.0 ± 0.27	0.4 ± 0.02	0.2 ± 0.02	20.5 ± 0.34 <sup>ooo</sup>	3.5 ± 0.50
C) Pair fed + Nialamida 15 días	0.8 ± 0.04	17.4 ± 0.42	6.0 ± 0.75	16.7 ± 0.15	22.2 ± 0.52 <sup>ooo</sup>	14.9 ± 0.50	0.5 ± 0.06	0.8 ± 0.17	17.6 ± 1.80	3.1 ± 0.11
D) Pair fed + Nialamida 30 días	0.4 ± 0.05	18.1 ± 0.40	2.1 ± 0.14	17.8 ± 1.35	23.1 ± 0.53 <sup>ooo</sup>	6.4 ± 0.94	0.5 ± 0.06	0.3 ± 0.08	26.9 ± 1.42 <sup>oo*</sup>	3.6 ± 0.63
<b>Hembras</b>										
A) "Ad libitum" (control)	0.6 ± 0.07	22.0 ± 1.01	4.6 ± 0.53	11.0 ± 1.36	31.3 ± 2.66	10.9 ± 0.38	0.6 ± 0.17	0.5 ± 0.21	15.8 ± 1.29	2.0 ± 0.69
B) Pair fed	0.8 ± 0.13	22.2 ± 0.63	4.5 ± 0.51	12.4 ± 0.56	26.5 ± 1.10	13.3 ± 1.70	0.7 ± 0.12	0.6 ± 0.14	17.5 ± 1.54	1.5 ± 0.28
C) Pair fed + Nialamida 15 días	1.8 ± 0.21	22.5 ± 1.99	5.5 ± 0.53	13.5 ± 1.85	27.4 ± 3.32	11.6 ± 0.74	1.3 ± 0.20	2.4 ± 0.42	11.8 ± 1.17	2.2 ± 0.54
D) Pair fed + Nialamida 30 días	0.5 ± 0.07	20.6 ± 0.55	3.3 ± 0.35	16.3 ± 0.84	27.3 ± 0.49	8.3 ± 0.21	0.7 ± 0.28	1.0 ± 0.40	21.1 ± 0.30	1.2 ± 0.24

Valores medios de 5 ratas ± E.E.M.

En comparación con ratas alimentadas "ad libitum"; <sup>ooo</sup> p < 0.001

En comparación con ratas alimentadas "pair fed"; \*\* p < 0.01

## 2) Niveles séricos de ácidos grasos:

Al estudiar los porcentajes de los diferentes ácidos grasos en suero se observa que al restringir la dieta (pair fed) se reduce el porcentaje de ácido oleico en el suero de las ratas hembras, lo que puede explicarse por la menor ingesta, dado que el ácido oleico es mayoritario como componente del aceite de oliva.

Por otra parte, y de acuerdo con Göranson (6) el ácido oleico es más rápidamente oxidado, en consecuencia en estos animales que tienen restricción dietética, es de esperar que recurran al ácido oleico para su oxidación y obtención de energía y así mantener su metabolismo en márgenes normales.

Respecto al ácido araquidónico, es evidente, en hembras que la restricción de la dieta eleva los porcentajes de este ácido en suero, ello puede ser debido a que como es conocido, el ácido araquidónico es utilizado en la formación de estructuras (8) y puesto que las hembras en estas condiciones experimentales pierden peso, al haber un descenso en la formación de estructuras se elevan sus niveles séricos.

Este efecto es, sin embargo, mucho menos marcado en los machos, ya que en este sexo el aumento es bastante menos patente, coincidiendo con el hecho de que los machos al restringirles la dieta siguen, aunque en menor proporción, ganando peso y por tanto necesitarán del ácido araquidónico para la formación de estructuras y en consecuencia su elevación en suero es mucho menor que en hembras.

Los resultados encontrados bajo el efecto de la nialamida coinciden, en general, con los comentados al comparar ratas alimentadas "ad libitum" con las alimentadas a la par (pair fed), por lo que debe pensarse que los efectos hallados a nivel metabólico en el porcentaje de ácidos grasos en suero tienen una causa común, que es la restricción de la dieta.

Con objeto de conocer el efecto de la nialamida "per sé" se han contrastado los resultados obtenidos en las ratas alimentadas a la par con las que se les suministra nialamida durante 15 ó 30 días, encontrando que respecto al ácido oleico no se aprecia un efecto neto de la nialamida y sólo respecto al ácido araquidónico, es evidente, que este fármaco administrado durante 30 días aumenta marcadamente los niveles séricos de ácido araquidónico en hembras, mientras que en los machos aunque se aprecie, este efecto es bastante menos patente. Estos resultados confirman el hecho sugerido previamente por Barriónuevo y col. (1, 2) de que la nialamida refuerza la acción reductora de la formación de nuevas estructuras.

**BIBLIOGRAFIA**

- (1) Barrionuevo, M., Reche, A., Campos, M.S. and Mataix, F.J. *Comp. Biochem. Physiol.* 80 C(2), 381-383 (1985).
- (2) Barrionuevo, M., Reche, A., Campos, M.S. and Mataix, F.J. *Die Nahrung* 31 (1), 11-18 (1987).
- (3) Baulieu, E., Milgrom, E. and Robel, P. In: Baulieu, E., Bricaire, H. et Leprat, J. *Glandes Endocrines* 57-58. Flammarion. Paris, 1975.
- (4) Bliss, C.M. *Arch. Inter. Med.* 141: 1213-1217 (1981).
- (5) Dreiling, D.A., Bierman, E.L., Debous, A.F., Elsbach, P. and Schwartz, I. *Metabolism. Clin. Exptl.* 11: 572-578 (1962).
- (6) Göranson, G. and Olivecrona, T. *Acta Physiol. Scand.* 63: 121-127 (1965).
- (7) Haan, G.J., Van der Heide, S. and Wolthers, B.G. *J. Chromatogr.* 162: 261-264 (1979).
- (8) Newsholme, E.A. and Leech, A.R. In: *Biochemistry for the medical sciences.* John Wiley and Sons. Toronto, 1983.
- (9) Pato Castell, I. En: *Endocrinología y metabolismo.* Ed. Paz Montalvo 521. Madrid, 1971.
- (10) Reche, A., Barrionuevo, M. and Campos, M.S. *Rev. Clín. Esp.* 167 (1), 55-58 (1982).
- (11) Yorke, R.E. *J. Endocrinology* 39 (3), 329-343 (1967).