

Efecto de la intoxicación aloxánica sobre los lípidos séricos

R. Muñoz-Calvo, A. Valcázar y J. Lucas-Gallego

Laboratorio de Fisiología Animal *
Facultad de Farmacia
Universidad Complutense
Madrid

(Recibido el 5 de noviembre de 1971)

R. MUÑOZ-CALVO, A. VALCAZAR-ALONSO and J. LUCAS-GALLEGO. *Effect of Alloxan Intoxication on Seric Lipids*. R. esp. Fisiol., 28, 247-250. 1972.

In dogs with alloxanic diabetes several parameters related to lipid metabolism were followed along, 30 days after one single alloxan injection. A marked increase of triglycerides and free fatty acids in serum was observed, as well as that of total glycerol, together with a decrease of free glycerol. An increased lipase activity was also found.

El metabolismo lipídico se altera por la administración de aloxana (11), que produce en primer lugar una hiperglucemia, al parecer producida por liberación de adrenalina y por efecto directo sobre el hígado de forma transitoria, seguida de una hipoglucemia que constituye una respuesta a la liberación brusca de la insulina almacenada en las células beta dañadas por el aloxana, y, por último, aparece ya la hiperglucemia crónica (15). La diabetes aloxánica presenta los mismos signos que una diabetes humana.

La falta relativa de insulina y la disminución de la utilización de glucosa por el tejido adiposo del organismo producen

una movilización de la grasa almacenada que puede dar lugar a hipertrigliceridemia secundaria al formar el hígado lipoproteínas de baja densidad con los ácidos grasos libres (8).

En este trabajo se presentan las modificaciones de los niveles séricos de algunas sustancias relacionadas con el metabolismo lipídico en perros aloxánicos, como son los triglicéridos, el glicerol, ácidos grasos libres y lipasa, además de la glucosa.

Material y métodos

Se han empleado lotes de 10 perros en ayunas de 24 horas, y de peso comprendido entre 9 y 12 kg. a los que después de determinar los valores basales se les

* Centro Coordinado del C.S.I.C.

administraba aloxana en dosis de 50 mg/kilogramo, por vía intramuscular y en dosis única (4). Los animales fueron alimentados con una dieta a base de galletas «Panlab» compuesta de proteínas, 21,8 %; grasa, 7 %; fibra, 2,5 %; minerales, 6,9 %; agua, 9,4 %, y administrándoles, aproximadamente, 25 g/kg de peso.

El análisis del suero de los animales se ha hecho a los 3, 7, 15 y 30 días de la administración de aloxana.

Los triglicéridos se han determinado según la técnica espectrofotométrica de EGGSTEIN (3), con un estándar de digitoina-colesterina correspondiente a 5,2 mg por ciento y un estándar de trioleína correspondiente a 17 mg %. Los resultados se expresan en mg % referidos a trioleína.

Los ácidos grasos libres se valoraban por el método de DUNCOMBE (2), y se expresan en mg % referidos a ácido palmítico; mientras que para el glicerol se sigue la técnica de EGGSTEIN (3); la glucosa se ha determinado según DUBOWSKI (1).

Para la determinación de la actividad lipásica se ha seguido el método de VOGEL-ZIEVE (16).

lizadas antes de la administración de aloxana y 3, 5, 7, 15 y 30 días después.

El nivel de triglicéridos aumenta progresivamente hasta alcanzar unas seis veces su valor normal al final de la experiencia (de 43 mg se pasa a 282 mg). Los ácidos grasos libres sufren también un aumento considerable, hasta unas ocho veces su valor normal. El glicerol total experimenta una elevación menor, al mismo tiempo que desciende el glicerol libre.

La glucemia aumenta considerablemente pasando de 84 mg % a 284 mg % al cabo de los 30 días. Igualmente asciende la actividad lipásica que, al final de la experiencia es de 10,9 unidades de lipasa frente a las 3,06 iniciales.

Hay que hacer notar que las elevaciones encontradas se manifiestan de modo progresivo, sin presentar ninguna caída intermedia. El análisis estadístico de las diferencias entre los valores de los animales normales y los de 30 días después de la administración de aloxana (tabla I), revela que son altamente significativas, salvo por lo que se refiere a triglicéridos y glicerol total que lo son en menor grado.

Resultados

En la tabla I se recogen los valores medios de las distintas determinaciones rea-

Discusión

La diabetes experimental provocada por medio de intoxicación por aloxana,

Tabla I. Efecto de la aloxana (50 mg/kg) sobre algunos componentes del suero de perro. Los resultados son los valores medios correspondientes a 10 animales. El cálculo de P se refiere a las diferencias entre antes (controles), y después de 30 días de la inyección.

Tiempo días	Triglicéridos mg % (trioleína)	Ac. grasos libres mg % (ác. palmítico)	Glicerol total mg %	Glicerol libre mg %	Glucosa mg %	Lipasa unidades
Control	43,67	0,58	6,60	1,19	84,0	3,06
3	63-34	0,79	7,52	1,17	155,6	4,43
7	117,31	1,17	8,61	0,60	200,8	4,85
15	192,09	3,09	9,93	0,49	223,7	5,73
30	282,92	4,38	11,07	0,39	284,6	10,90
Estudio estadístico (control con 30 días)						
t	2,15	5,58	2,52	2,10	12,5	4,46
p	0,10-0,05	< 0,001	0,05-0,025	< 0,001	< 0,001	< 0,001

se acompaña de modificaciones de los niveles plasmáticos de diversas sustancias en relación con el metabolismo lipídico.

Los triglicéridos aumentan a lo largo de los 30 días, lo que hace pensar que la diabetes hace que la formación de reservas triglicéridas aumente durante este proceso.

Los ácidos grasos libres o no esterificados es la forma en la cual el tejido adiposo suministra los lípidos que tenía almacenados. En la diabetes la concentración de FFA es elevada. La insulina manifiesta un efecto antilipolítico muy claro (5). En nuestras experiencias con diabetes experimental provocada por la aloxana se encuentra una lipólisis muy intensa. Los perros pancreatectomizados muestran un continuo y marcado aumento de FFA en el plasma (7).

El glicerol total aumenta mientras que el libre disminuye ligeramente. Se observa cómo a una lipólisis muy intensa, la formación de glicerol no corresponde a tal medida, aunque su liberación sea considerable.

La glucosa en el caso de la intoxicación aloxánica aumenta su concentración en sangre durante todo el tiempo de la intoxicación, de forma creciente. Algunos autores, WRENSHALL (17) entre otros, demuestran que la hiperglucemia que se produce en el perro precede a una ligera caída de glucosa en sangre inmediatamente después de la inyección de aloxana. Otros autores (16), no admiten esta hipoglucemia.

Durante el ayuno, donde se observa también elevación del nivel de FFA, SANBAR *et al.* (12) y SEYFFERT y MADISON (14) han mostrado un decrecimiento de la producción de glucosa. Por el contrario, SCHIMMEL y KNOBIL (13) han encontrado durante el ayuno aumento de FFA junto con aumento de glucosa.

La enzima lipasa aumenta enormemente de valor (fig. 1). Estos datos coinciden con otros trabajos anteriores realizados

sobre pancreatectomía total donde se encontraba una elevación de lipasas en distintos tejidos (9) y también en suero y orina (10).

Resumen

Se estudia en el suero de perros diabéticos por administración de una sola dosis de aloxana (50 mg/kg), las variaciones de algunos de los elementos principales del metabolismo lipídico, a lo largo de 30 días.

Se encuentra un claro aumento en el nivel de triglicéridos y de ácidos grasos libres y de glucosa. El nivel de glicerol total se eleva durante la experiencia, ligeramente, al mismo tiempo que desciende el glicerol libre. Igualmente se produce un aumento claro en la actividad lipásica. Los valores encontrados son en todos los casos significativos.

Bibliografía

1. DUBOWSKI, K. M.: *Clin. Chem.*, **8**, 215, 1962.
2. DUNCOMBE, W. C.: *Biochem. J.*, **88**, 7, 1963.
3. EGGSTEIN, M. y KREUTS, F. H.: *Klin. Wochenschr.*, **44**, 262, 1966.
4. FRERICHS, H. y CREUTZFELDT, W.: En «Handbook of diabetes mellitus», p. 811. Lechmann. Munich, 1969.
5. FRIEDMANN, B., GOODMAN, E. H. y WEINHOUSE, S.: *J. Biol. Chem.*, **242**, 3620, 1967.
6. HOUSSAY, B. A., ORIAS, O. y SARA, I.: *Science*, **102**, 197, 1945.
7. HOUSSAY, B., RIETTI, C., ASHKAR, E., DEL CASTILLO, E., GALLI, E., ROLDÁN, A. y URGOITI, E.: *Diabetes*, **16**, 259, 1967.
8. LEVINE, R.: *Am. J. Med.*, **31**, 837, 1961.
9. MUÑOZ-CALVO, R., LUCAS-GALLEGO, J. y NOVO, J.: *R. esp. Fisiol.*, **25**, 191, 1969.
10. MUÑOZ-CALVO, R., UNZAGA-MARCO, T. y LUCAS-GALLEGO, J.: *R. esp. Fisiol.*, **27**, 149, 1971.
11. MURRELL, L. R. y NACE, P. F.: *Endocrinol.*, **64**, 542, 1959.
12. SANBAR, S. S. HETENYI, JR., FORBATH, N.

- y EVANS, J. R.: *Metabolism.*, 14, 131, 1965.
13. SCHIMMEL, R. J. y KNOBIL, E.: *Am. J. Physiol.*, 218, 1540, 1970.
14. SEYFFERT, W. A., JR. y MADISON, L.: *Diabetes*, 16, 765, 1967.
15. TEPPERMAN JAY: Fisiología Metabólica y Endocrina. Ed. Interamericana, Méjico, 1970, p. 144.
16. VOGEL, W. C. y ZIEVE, L.: *Clin. Chem.*, 9, 168, 1963.
17. WRENSHALL, G. A., COLLIN, W. J. y BEST, C. H.: *Am. J. Physiol.*, 160, 228, 1950.