

## ACCION HIPERGLUCEMIANTE DE LA 3-ACETILPIRIDINA

Por GUILLERMO MASSIEU H.

y

MARÍA DE LA LUZ SUÁREZ S.,  
del Instituto de Biología.\*

El efecto de la 3-acetilpiridina (3-AP) como antagonista de la niacina fué demostrado por Woolley *et al.* (5, 6) hace algunos años mediante experimentos llevados a cabo en perros y ratones deficientes en niacina. Estos autores demostraron que la 3-AP agrava los síntomas de pelagra en el perro y los produce en los ratones, en los cuales es muy difícil provocar pelagra por medios dietéticos. Más tarde Woolley (7) encontró que la acción de la 3-AP es inhibida por adición de niacina o triptofano a la dieta, lo que este autor interpretó como una demostración de que la acción de esa sustancia es por competencia con la vitamina.

Hicks (2) observó recientemente que la 3-AP tiene una acción tóxica selectiva sobre diversos tejidos de la rata o el ratón, cuando se les inyectan dosis entre 110 y 440 mg. por Kg. Dicho autor observó en los animales lesiones necróticas en los siguientes tejidos: médula de las glándulas suprarrenales, neuronas de los ganglios espinales y simpáticos, núcleo supraóptico del hipotálamo y capa piramidal del hipocampo. Los animales murieron algunas horas después de la aplicación de la droga. Los efectos descritos no se observaron si a la vez se inyectaba niacinamida.

Hicks considera que las lesiones mencionadas representan un cuadro severo de la deficiencia de niacina, y que las células involucradas dependen, más que otros tejidos, de las coenzimas I y II, de cuyo núcleo prostético forma parte la niacinamida.

---

\* Deseamos patentizar nuestro agradecimiento al Dr. Roberto Llamas por su ayuda y atinada crítica durante la preparación de este trabajo.

Tomando como base las observaciones de Hicks, especialmente en lo concerniente a la acción de la 3-AP sobre el tejido cromafín, productor de adrenalina, se consideró de interés llevar a cabo la investigación de su efecto sobre el metabolismo de los carbohidratos. El trabajo se ha iniciado con el estudio del efecto de varias dosis de la droga sobre la glucemia, utilizando para este propósito ratas blancas. Es de hacerse notar que no se ha encontrado ningún dato al respecto en las revistas científicas especializadas.

#### MATERIAL Y METODOS

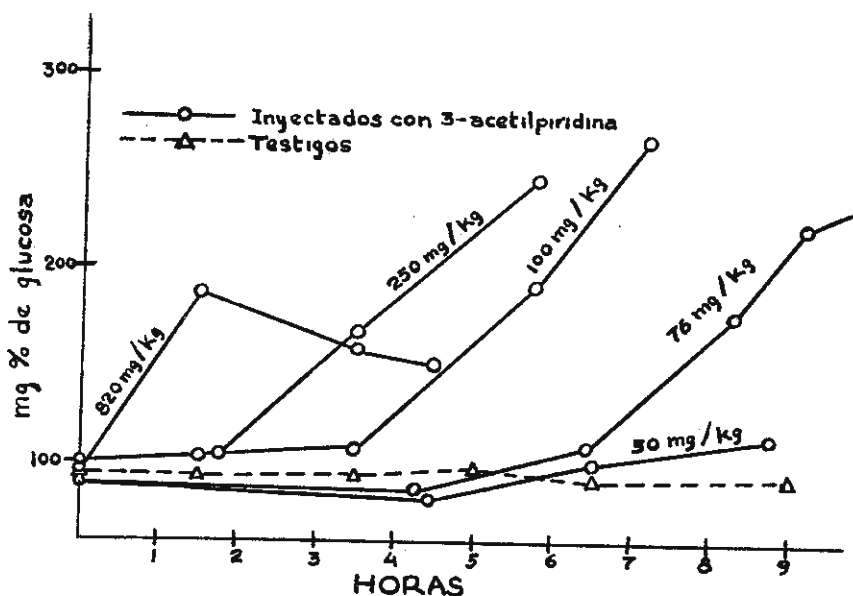
Se utilizaron 35 ratas de la raza Wistar, cuyos pesos variaron entre 250 y 350 gramos. Los animales se dividieron en 5 diferentes grupos de no menos de 4 individuos cada uno, y se inyectaron por vía peritoneal con las siguientes dosis respectivas de 3-AP: 50, 76, 100, 250 y 820 mg. por Kg. de rata. Antes de la inyección se obtuvieron muestras de sangre mediante incisión en la vena de la cola, con objeto de estimar la glucemia inicial. Posteriormente se tomaron muestras de sangre a intervalos variables, de acuerdo con la dosis de 3-AP empleada. Para cuantificar la glucosa se siguió el método de Nelson (4) en muestras duplicadas de 0.1 ml. En cada experimento se utilizaron animales testigos que se inyectaron únicamente con solución salina estéril, al 0.9%. Los animales fueron anestesiados ligeramente con éter etílico antes de la obtención de las muestras de sangre.

#### RESULTADOS

En la gráfica se puede apreciar el efecto de las diversas dosis de 3-AP sobre la glucemia. Cada trazo representa el promedio de cuatro o más observaciones. La hiperglucemia fué notable en casi todos los casos, pero se presentó antes en los animales inyectados con las dosis más altas. Casi todos los animales murieron en pocas horas, excepto algunos de los inyectados con 76 ó 50 mg. por Kg. de peso. En estos casos varios animales sobrevivieron tres o cuatro días, al cabo de los cuales murieron con signos que se describirán en seguida.

Los principales signos que presentaron las ratas al morir, fueron los siguientes: paralización o debilidad de las patas posteriores, dificultad para respirar, quietud, y en algunos casos de animales inyectados con dosis altas de 3-AP, convulsiones clónicas poco antes de morir. Además se observó que cuando se intensificaron dichos signos, se difi-

cultó obtener la sangre de las venas de la cola, debido posiblemente a vasoconstricción, y entonces se utilizó punción cardíaca. Generalmente la muerte coincidió con la hiperglucemia máxima, excepto cuando se inyectaron 820 mg. por Kg. En estos casos parece haber sido más notable el efecto tóxico de la 3-AP que su acción hiperglucemiante.



Curvas de glucemia de los animales inyectados con diversas dosis de 3-acetilpiridina. Cada trazo representa el promedio de cuatro o más observaciones.

En los animales que se inyectaron con las dosis menores y que sobrevivieron, se observaron a los pocos días algunos de los signos mencionados antes y producidos con dosis mayores, lo que coincidió además con marcada hiperglucemia. El estado de estas ratas empeoró generalmente al cabo del tercero o cuarto día; al final de este término murieron con glucemia normal. En un solo caso de estos grupos se observó muerte con hipoglucemia al cabo de 19 días, durante los cuales el animal mostró anorexia y debilidad en las patas posteriores.

#### DISCUSION

Se piensa que la causa de la hiperglucemia se debe fundamentalmente a liberación brusca de adrenalina, al ser destruída la médula

adrenal y otras zonas de tejido cromafín. Es posible que la destrucción mencionada, y por lo tanto la liberación de adrenalina, se retarde a medida que las dosis de 3-AP son menores. También es probable que la muerte de los animales se deba a un brusco aumento de la adrenalina y noradrenalina circulantes. Para comprobar esta hipótesis, es necesario obtener una prueba directa mediante la cuantificación de estas sustancias en la sangre, durante la culminación de la acción tóxica de la 3-AP. Se intentó usar el método colorimétrico de von Euler y Hamberg (1) para este propósito, pero no fué lo suficientemente sensible dada la pequeña cantidad de sangre que se podía obtener de las ratas. En experimentos posteriores se proyecta utilizar un método biológico más sensible.

Se considera que se requiere un trabajo experimental posterior más amplio con el fin de dilucidar el mecanismo íntimo de la acción de la 3-AP. Algunos de los experimentos que podrían contribuir a ese propósito, serían los siguientes: 1) cuantificar la actividad de las enzimas cuyo grupo prostético contenga niacinamida, en los diversos tejidos de animales tratados con 3-AP. Hay que señalar que según Kaplan y Ciotti (3) la niacinamida del DPN puede ser intercambiable con 3-AP, pero la enzima que contiene ésta, muestra una actividad bastante más reducida que la normal; 2) investigar cuál es el efecto de la 3-AP sobre el nivel de otras sustancias de importancia metabólica (ácidos pirúvico, oxaloacético y  $\alpha$ -cetoglutarico; ciertos aminoácidos, etc.) en los diversos tejidos.

#### RESUMEN

Se investigó el efecto de la 3-acetilpiridina sobre la glucemia, en ratas blancas. Con esa finalidad se inyectaron por vía peritoneal las siguientes cantidades de 3-acetilpiridina en animales de diferentes grupos: 50, 76, 100, 250 y 820 mg. por Kg. de peso respectivamente.

La 3-acetilpiridina mostró notable efecto hiperglucemiante, el cual se manifestó en menor tiempo a medida que la dosis de la sustancia fué mayor.

#### SUMMARY

It was studied the effect of 3-acetylpyridine on the bloodsugar levels of albino rats injected with different doses of the drug. The doses of 3-acetylpyridine employed were 50, 76, 100, 250, and 820 mg. per Kg.

It was found severe hyperglycaemia when the doses employed varied from 76 to 820 mg. per Kg.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. EULER, U. S. V. y U. HAMBERG, 1949. Colorimetric determination of noradrenaline and adrenaline. *Acta Physiol. Scand.*, vol. XIX, p. 74.
2. HICKS, S. P., 1955. Pathologic effects of antimetabolites. I. Acute lesions in the hypothalamus, peripheral ganglia, and adrenal medulla caused by 3-acetylpyridine and prevented by nicotinamide. *Am. J. Pathology*, vol. XXXI, p. 189.
3. KAPLAN, N. O. y M. M. CIOTTI, 1954. The 3-acetylpyridine analog of DPN. *J. Am. Chem. Soc.*, vol. LXXVI, p. 1713.
4. NELSON, N., 1944. A photometric adaptation of the Somogy method for the determination of glucose. *J. Biol. Chem.*, vol. CLIII, p. 375.
5. WOOLLEY, D. W., F. M. STRONG, R. J. MADDEN y C. A. ELVEHJEM, 1938. Anti-black tongue activity of various pyridine derivatives. *J. Biol. Chem.*, vol. CXXIV, p. 715.
6. WOOLLEY, D. W., 1945. Production of nicotinic acid deficiency with 3-acetylpyridine, the ketone analogue of nicotinic acid. *Ibid.*, vol. CLVII, p. 455.
7. ———, 1946. Reversal by tryptophane of the biological effects of 3-acetylpyridine. *Ibid.*, vol. CLXII, p. 179.