

## ACCION ANTAGONICA ENTRE LA 3-ACETILPIRIDINA Y LA NIACINAMIDA, SOBRE LA GLUCEMIA\*

Por  
GUILLERMO MASSIEU H.  
y  
BERTA C. ORTEGA,  
del Instituto de Biología.

El antagonismo entre la 3-acetilpiridina (3-AP) y la niacinamida (NA) o ácido nicotínico, fue estudiado por Woolley por primera vez, quien encontró que dicha antivítamina acentuaba los síntomas de pelagra en el perro (14). Recientemente, Beher y colaboradores (1-4) demostraron que la 3-AP es parcialmente transformada en niacina y según McDaniel y colaboradores (12) aun puede actuar como agente antipelagroso bajo ciertas circunstancias, por lo que no es del todo clara su acción como antivítamina en el organismo. Sin embargo, diversos autores han realizado otro tipo de experimentos en los que sí son evidentes los efectos antagónicos de la vitamina con el antimetabolito. Entre otros, Braun (6) observó que la 3-AP produce alteraciones en el ritmo cardiaco y en el electrocardiograma del corazón perfundido de conejo, los cuales no ocurren en presencia de NA; Hicks (7) y Kaplan y colaboradores (8), por otro lado, demostraron que la 3-AP ejerce efectos tóxicos agudos en el ratón y la rata, los cuales no se presentan si al mismo tiempo se administran cantidades adecuadas de NA o DPN.

Hicks (7) considera que las mencionadas acciones tóxicas de la 3-AP, como la necrosis de diversas partes del tejido nervioso y de la médula de las glándulas suprarrenales, se deben a que en estas estructuras el DPN y el TPN son más importantes para su metabolismo que en otros tejidos. Esta interpretación está apoyada, hasta cierto punto, por la observación de Kaplan y Ciotti (9) de que la

\* Presentado en el VII Congreso Latinoamericano de Química, México, 1959, Núm. de clave X-253.

3-AP puede sustituir a la NA en el DPN, en el tejido cerebral, y se forma el análogo correspondiente, lo que puede evidentemente alterar el funcionamiento de los sistemas redox en los que participa la citada co-enzima.

Posteriormente, en este laboratorio se observó (11) que la 3-AP ejerce un marcado efecto hiperglucemiante en la rata, coincidente con la aparición de los signos tóxicos descritos por Woolley (15) y Hicks (7) y que se presenta tanto más tarde cuanto la dosis es menor. En el presente trabajo se informa del resultado de algunos experimentos adicionales, que se realizaron con el fin de averiguar si hay antagonismo entre la 3-AP y la NA con respecto al mencionado efecto de la primera. Asimismo, se presentan datos preliminares sobre la acción de la antivitamina cuando se administra a animales privados de las glándulas suprarrenales.

#### PARTE EXPERIMENTAL

Se utilizaron 202 ratones entre 20 y 30 g. de peso, procedentes de las granjas de la Escuela Nacional de Medicina y de la División de Investigación Biológica (I. Q. F. N.), previamente alimentados sin restricciones. Se emplearon también 28 ratones de la misma procedencia que se privaron de las glándulas suprarrenales y se mantuvieron durante 2 ó 3 días con su dieta habitual (Purina) y solución de NaCl al 0.5%, antes del experimento.

Los animales normales se dividieron en 6 grupos de 32, los que a su vez se subdividieron en subgrupos de 8 ratones. Estos se inyectaron intraperitonealmente en la siguiente forma: 1) con 3-AP (750 mg./Kg.); 2) con 3-AP y NA (750 mg. de cada droga por Kg.), esta última se administró  $\frac{1}{2}$  hora antes que la primera; 3) con NA (750 mg./Kg.) y 4) con solución de NaCl al 0.9%. Se emplearon soluciones de 3-AP y NA conteniendo 200 mg. por ml.

Los animales de cada uno de los 6 grupos de 32, se sacrificaron a la  $\frac{1}{2}$ ,  $1\frac{1}{2}$ ,  $2\frac{1}{2}$ ,  $3\frac{1}{2}$ ,  $4\frac{1}{2}$ , y  $5\frac{1}{2}$  horas respectivamente y se obtuvo la muestra correspondiente de sangre sobre oxalato de sodio. En dichas muestras se estimó el contenido en glucosa por el método de Nelson (13), en alícuotas de 0.1 ml.

En el caso de los animales suprarrenalectomizados, la mitad se inyectaron con 3-AP en la forma descrita anteriormente y el resto con agua destilada. Parte de los animales se sacrificaron a las  $2\frac{1}{2}$  horas siguientes a la inyección y los restantes a las  $4\frac{1}{2}$  horas. Al final de estos tiempos se analizó la glucosa sanguínea.

## RESULTADOS

En la Figura 1 se resumen gráficamente los resultados obtenidos en los grupos de animales íntegros. En ella se puede observar que hubo una respuesta hiperglucémica en todos los grupos a la  $\frac{1}{2}$  hora siguiente a la inyección. Es de notarse que esta hiperglucemia inicial fue mayor en los animales de los grupos tratados con 3-AP y NA. Con toda probabilidad, al alza de la glucosa sanguínea provocada por estas sustancias se agrega el efecto de la liberación de adrenalina por las glándulas suprarrenales, ya que como se especificó

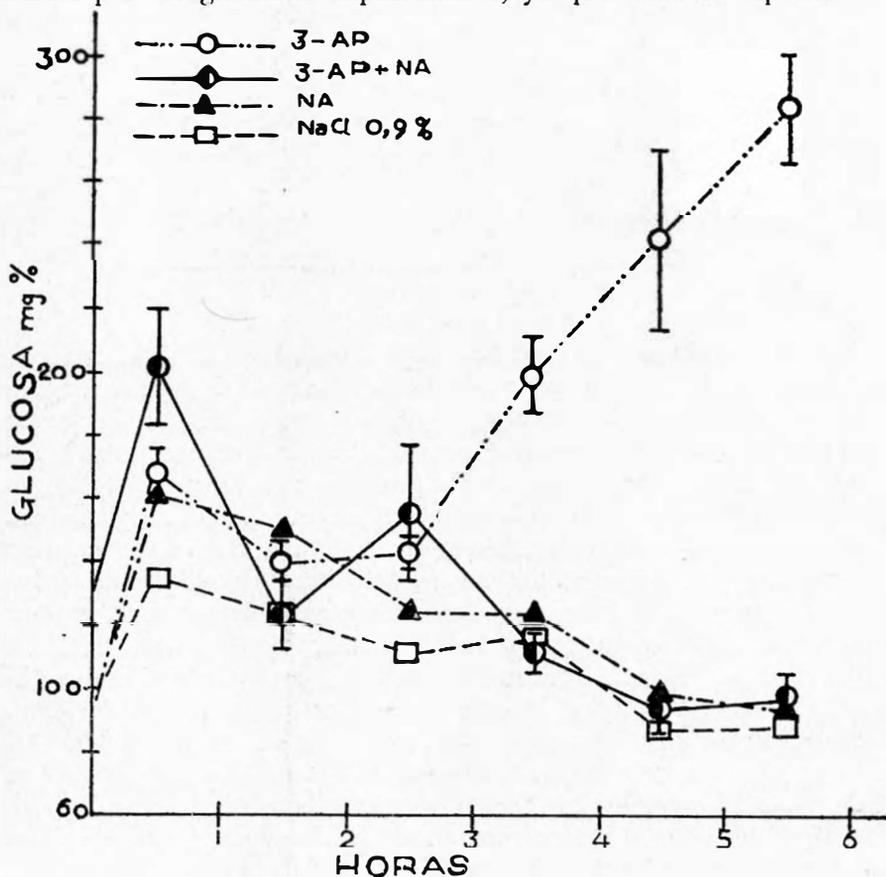


Figura 1. Glucemias en los grupos de ratones inyectados respectivamente con 3-AP, 3-AP más NA, NA y solución del NaCl al 0.9%. En los dos primeros casos para cada cifra se anotan en la gráfica los límites del error standard de la media (ver el texto).

en la parte experimental, la administración de las distintas soluciones se practicó por vía peritoneal. En el grupo en el cual los animales se inyectaron en forma combinada con 3-AP y NA, el efecto hiperglucemiante inicial es más notable, debido posiblemente a la sobreposición de los efectos de las dos inyecciones, aplicadas con un intervalo de  $1\frac{1}{2}$  hora. Sin embargo, dicha hiperglucemia no es estadísticamente significativa, si se compara con la provocada por la NA sola.

TABLA I  
GLUCEMIAS\* EN RATONES SUPRARRENALECTOMIZADOS  
TRATADOS CON 3-AP

GRUPO A	GLUCEMIA
Sacrificados a las $2\frac{1}{2}$ hs.	67,5 $\pm$ 9,7
Testigos	72,9 $\pm$ 7,5
GRUPO B	GLUCEMIA
Sacrificados a las $4\frac{1}{2}$ hs.	30,4 $\pm$ 2,3
Testigos	79,9 $\pm$ 3,1

\* Se incluye el error probable de la media.

El tipo de hiperglucemias que provocan la 3-AP y la NA respectivamente, difieren, si juzgamos por el curso que siguen (Figura 1) los cambios en los niveles de glucosa sanguínea. En lo que se refiere a la segunda droga, los resultados están de acuerdo con lo encontrado por Bera (5), quien comprobó que la hiperglucemia producida por la NA o por el ácido nicotínico, es máxima después de la primera hora y es paralela a una elevación del nivel de adrenalina circulante; este autor empleó dosis relativamente pequeñas de ambas sustancias, si se compara con las que se administraron en nuestro caso. Después de un efecto inicial similar al de la NA, la 3-AP provocó una segunda alza en la glucemia que se prolongó hasta las  $5\frac{1}{2}$  horas. Al aplicarse la antivitamina junto con cantidades equimoleculares de NA, no se produjo esta segunda hiperglucemia. En otras palabras, una dosis de NA que neutralice los efectos tóxicos de la 3-AP, suprime al mismo tiempo su acción tardía sobre la glucemia, hecho que parece ser una clara manifestación del antagonismo entre ambas sustancias sobre un efecto metabólico específico.

Como era de esperarse, la presencia de las glándulas suprarrenales es esencial para que ocurra la acción hiperglucemiante de la 3-AP, ya que al aplicar esta droga a ratones suprarrenalectomi-

zados no sólo no se observó hiperglucemia (Tabla 1), sino por lo contrario, hipoglucemia en el grupo de animales que se sacrificaron a las 4½ horas siguientes a la inyección.

#### DISCUSION

En síntesis, se puede decir que el efecto estudiado de la 3-AP, incluyendo su acción tóxica, es complejo y depende probablemente de alteraciones de los sistemas redox en los que toman parte las Coenzimas I y II. En qué tejidos se inician dichas alteraciones y cuál es su naturaleza y efectos inmediatos es un problema que sólo puede ser aclarado por indagaciones posteriores. En rigor no se puede anticipar cuál sería el funcionamiento *in vivo*, de un sistema enzimático que dependa de DPN o TPN y en donde se sustituyera la NA por 3-AP en estas coenzimas. Hay que hacer notar a este respecto que ya Kaplan y colaboradores (10) han demostrado, en ensayos *in vitro*, que en ciertos sistemas el análogo del DPN con 3-AP induce a una menor actividad deshidrogenante que la coenzima normal y sin embargo en otros observaron el caso contrario.

#### RESUMEN

Se realizaron experimentos en ratones referentes a la acción de dosis tóxicas de 3-acetilpiridina (3-AP) sobre la glucemia y se comparó con otros en donde se hizo la aplicación de esta droga junto con niacinamida (NA), esta última en dosis tales que neutralizara la toxicidad de la primera. Como animales testigos se utilizaron ratones que se inyectaron únicamente con NA o con solución de NaCl al 0.9%. Se hicieron también observaciones sobre la influencia de la 3-AP sobre la glucemia, en ratones suprarrenalectomizados.

La información recibida en los experimentos descritos fue la siguiente: 1) la hiperglucemia provocada por la 3-AP siguió un curso diferente que la producida por la NA a dosis prácticamente equimoleculares; 2) la acción hiperglucemiante tardía de la 3-AP no se presentó cuando se inyectaron dosis equimoleculares de NA al mismo tiempo o ½ hora antes; 3) la 3-AP no ejerció su acción hiperglucemiante cuando se administró a ratones suprarrenalectomizados.

#### SUMMARY

The effect of 3-acetylpyridine (3-AP) upon the blood-sugar level in mice is reported in this paper. This antagonist of niacin-

amide (NA) called forth an initial hyperglycaemic response of moderate magnitude to be followed by a second slower one of greater intensity. The second rise is suppressed when the animals are treated with equimolecular quantities of NA before or jointly to the administration of 3-AP, and does not occur in mice without adrenals.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1 BEHER, W. T., W. M. HOLLIDAY y O. H. GAEBLER. 1952. Studies of antimetabolites. II. 3-acetylpyridine, *J. Biol. Chem.*, 198, 573.
- 2 BEHER, W. T. y W. L. ANTHONY. 1953. Studies of antimetabolites. III. The metabolism of 3-acetylpyridine *in vivo*, *J. Biol. Chem.*, 203, 895.
- 3 BEHER, W. T., S. P. MARFEY, W. L. ANTHONY y O. H. GAEBLER. 1953. Studies of antimetabolites. IV. The metabolism of 3-acetylpyridine *in vitro*, *J. Biol. Chem.*, 205, 521.
- 4 BEHER, W. T., G. D. BAKER y M. MADOFF. 1959. Studies of antimetabolites. V. Metabolism *in vivo* of 3-acetylpyridine, *J. Biol. Chem.*, 234, 2388.
- 5 BERA, G. N. 1953. Effects of niacin and niacinamide on blood sugar, *Am. J. Physiol.*, 175, 296.
- 6 BRAUN, K. 1949. Effect of 3-acetylpyridine and nicotinamide on the perfused heart, *J. Pharmacol. and Exp. Therap.*, 95, 58.
- 7 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*, 31, 189.
- 8 KAPLAN, N. O., A. GOLDIN, S. R. HUMPHREYS, M. M. CIOTTI y J. M. VENDITTI. 1954. Significance of enzymatically catalyzed exchange reactions in chemotherapy, *Science*, 120, 437.
- 9 KAPLAN, N. O. y M. M. CIOTTI. 1954. The 3-acetylpyridine analogue of DPN, *J. Am. Chem. Soc.*, 76, 1713.
- 10 KAPLAN, N. O., M. M. CIOTTI y F. E. STOLZENBACH. 1956. Reaction of pyridine nucleotide analogues with dehydrogenases, *J. Biol. Chem.*, 221, 833.
- 11 MASSIEU, H. G. y M. L. SUÁREZ S. 1956. Acción hiperglucemiante de la 3-acetilpiridina, *Ancl. Inst. Biol. (Méx.)*, 27, 1.
- 12 McDANIEL, E. G., J. M. HUNDLEY y W. H. SEBRELL. 1955. Niacin antiniacin activity of 3-acetylpyridine in dogs, *J. Nutrition*, 55, 623.
- 13 NELSON, N. 1944. A. photometric adaptation of the Somogy method for the determination of glucose, *J. Biol. Chem.*, 153, 375.
- 14 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.*, 124, 715.
- 15 WOOLLEY, D. W. 1945. Production of nicotinic acid deficiency with 3-acetylpyridine, the ketone analogue of nicotinic acid, *J. Biol. Chem.*, 157, 455.