

En,

"AVANCES EN FARMACOLOGIA" F.García Valdecasas y E. Rodríguez Farré, eds., Ediciones Acacia, Barcelona, 1976.
EFFECTOS DE SULFONILUREAS SOBRE EL METABOLISMO DEL GLICEROL EN TEJIDO ADIPOSEO «IN VITRO» *

Emilio Herrera

Cátedra de Fisiología General, Facultad de Biología
Universidad de Barcelona

Las sulfonilureas actúan preferentemente sobre el páncreas, potenciando la salida de insulina a la sangre (1-5). Sin embargo, no todos los efectos «in vivo» de estas drogas pueden achacarse a su acción insulino-trópica, ya que es bien conocido el hecho de que pueden actuar directamente a niveles extrapancreáticos. Entre los lados extrapancreáticos más afectados por estas drogas se encuentra el tejido adiposo, sobre el que se produce una inhibición de la lipólisis (6-9).

Desde los trabajos de WIELAND y SUYTER (10), se viene admitiendo que el tejido adiposo no tiene glicerokinasa para utilizar el glicerol que de él se libera por lipólisis. En 1967, ROBINSON y NEWSHOLME (11) encuentran glicerokinasa en el tejido y, posteriormente, nosotros hemos demostrado que la actividad de este enzima es suficiente para la utilización de considerables cantidades de glicerol por el tejido (12-15).

Para lograr un mejor conocimiento de la acción de las sulfonilureas sobre el tejido adiposo, era interesante el determinar sus efectos sobre la utilización de glicerol. Con esta finalidad, comparamos los efectos de una sulfonilurea base, la tolbutamida, con los de dos sulfonilureas de elevado efecto hipoglucémico, la glipentida (UR-661) (N-4-[β (O-anisamida)-etil]-benzenosulfonil-N'-ciclopentilcarbamida) y la glibenclamida (N-4-[2-(5-cloro-2 metoxibenzanida) etil]-fenil-sulfonil-N'-ciclohexil-urea).

Trozos de tejido adiposo lumbar de rata hembra alimentada, se incubaron durante 180 min en medio de Krebs Ringer bicarbonato, pH 7.4, en presencia de albúmina purificada, cantidades traza de glicerol-1-C¹⁴, y distintas concentraciones de las sulfonilureas. Las condiciones de la incubación y los métodos analíticos utilizados se han descrito en otras ocasiones (12-15).

En la Fig. 1 se representan los datos correspondientes al efecto de distintas dosis de sulfonilureas sobre la producción de glicerol en tejido

* El presente trabajo se ha realizado con una ayuda de los Laboratorios Uriach y Hoechst Ibérica.

adiposo «in vitro». Las tres sulfonilureas estudiadas producen una disminución de la producción de glicerol por el tejido, aunque el mínimo efecto lo presenta la tolbutamida, que a dosis de 1.000 $\mu\text{g}/\text{ml}$ aún no produce una bajada significativa de dicho parámetro. Tanto la glipentida como la glibenclamida producen una intensa disminución de la producción de glicerol

EFFECT OF SULPHONYLUREAS ON THE FORMATION OF GLYCEROL BY ADIPOSE TISSUE FROM FED RATS INCUBATED "IN VITRO"

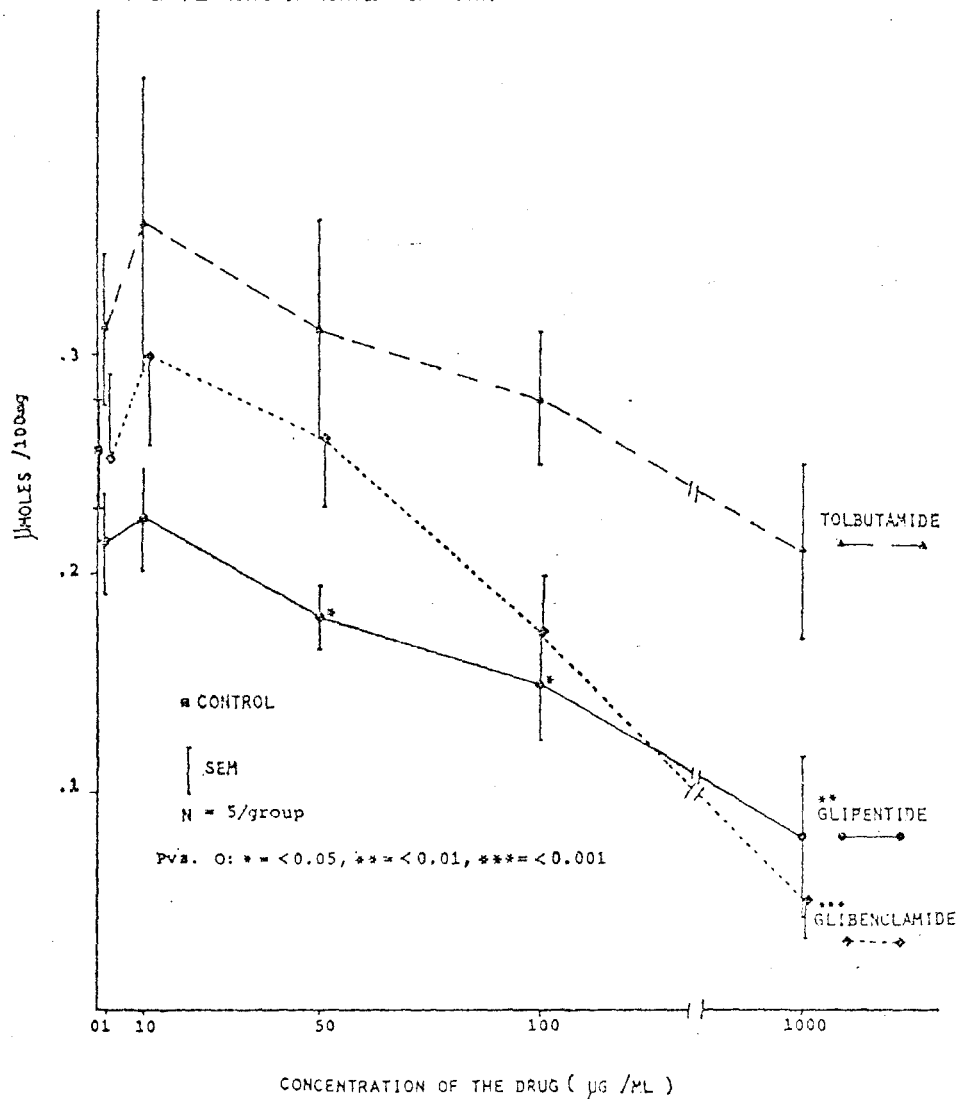


Fig. 1

Efecto de las sulfonilureas sobre la producción de glicerol en tejido adiposo «in vitro».

por el tejido, que en el caso de la glipentida es ya significativa a dosis de 50 $\mu\text{g/ml}$.

La cantidad de glicerol en el medio de incubación depende de la salida de este metabolito del tejido por la vía de la lipólisis y de la cantidad que es recaptada por los adipocitos. Con la finalidad de determinar esta re-

EFFECT OF SULPHONYLUREAS ON THE UPTAKE OF (1- ^{14}C) GLYCEROL BY ADIPOSE TISSUE FROM FED RATS INCUBATED "IN VITRO"

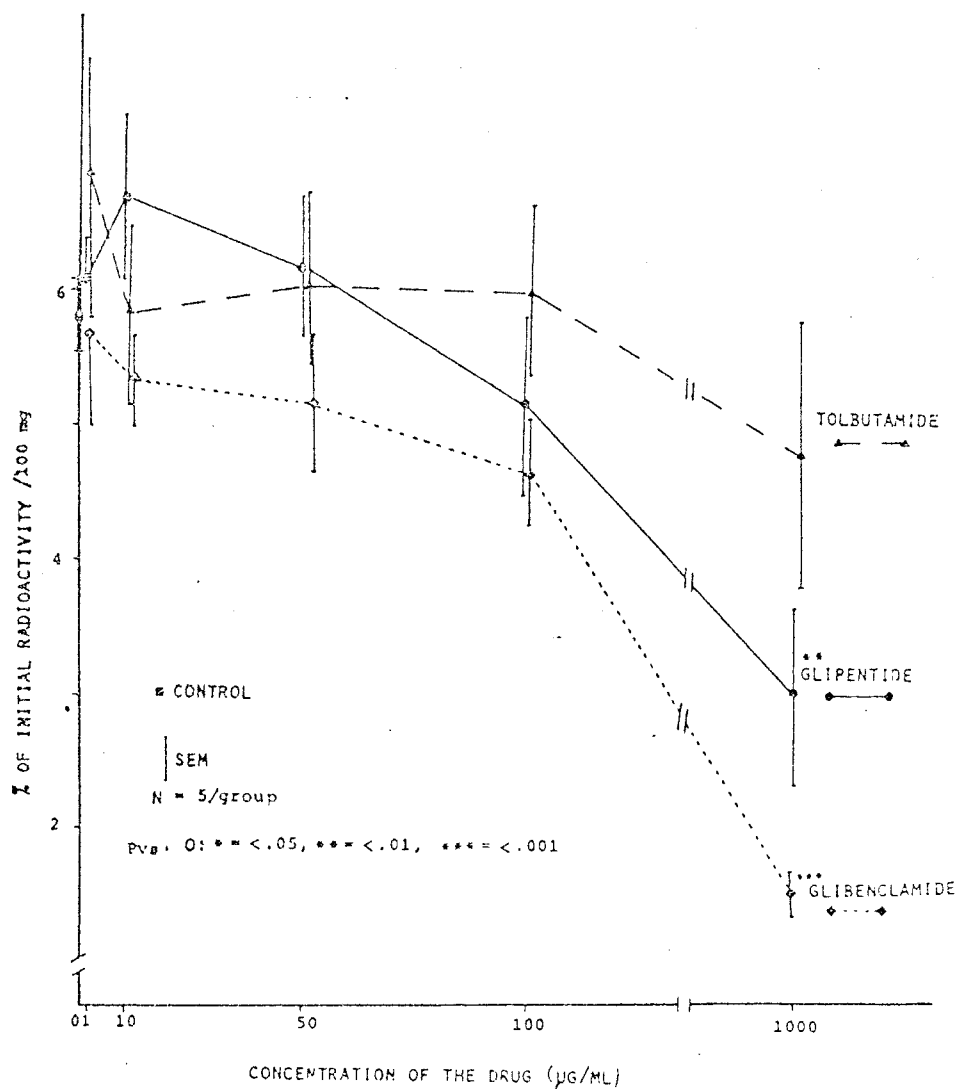


Fig. 2

Efecto de las sulfonilureas sobre la captación de glicerol en tejido adiposo «in vitro».

captación, analizamos la cantidad de glicerol-1-C¹⁴ convertida a C¹⁴O₂ y a lípidos totales-C¹⁴, lo que representa el 100 % del glicerol metabolizado por el tejido.

Los datos obtenidos se representan en la Fig. 2. Mientras que la tolbutamida no afecta de forma significativa la cantidad de glicerol-C¹⁴ captada por el tejido, tanto la glipentida como la glibenclamida inhiben este parámetro, siendo el efecto de la segunda más pronunciado que el de la primera.

Conviene indicar que, puesto que tanto la glipentida como la glibenclamida producen una disminución en la producción de glicerol no radioactivo por el tejido, el trazador se diluye menos en los incubados en presencia de estas drogas, de tal forma que cuando se tiene en consideración este factor, podemos concluir que el efecto de ambas sobre la reutilización del glicerol-1-C¹⁴ es más intenso que el que aparentemente se observa en la Fig. 2.

Así pues, del presente estudio podemos obtener las siguientes conclusiones:

1. La sensibilidad de las tres sulfonilureas sobre los parámetros estudiados es distinta. Las diferencias de sus efectos sobre el tejido adiposo son inferiores a las que se observan «in vivo», aunque cualitativamente las relaciones son semejantes: la efectividad hipoglucemiante de la tolbutamida es muy inferior a la de la glipentida (16) y glibenclamida (17).

2. Las sulfonilureas no sólo inhiben la lipólisis, sino también disminuyen la metabolización del glicerol. En este sentido hemos de indicar que el efecto de estas drogas sobre el tejido adiposo no se asemeja al de la insulina, ya que ésta, aunque es antilipolítica, potencia la reutilización del glicerol por el tejido (18).

3. Por último, puesto que tanto la lipólisis como la reutilización de glicerol en tejido adiposo son dependientes de ATP, los datos aquí presentados permiten sugerir que la acción de las sulfonilureas en tejido adiposo se realiza inhibiendo la asequibilidad de ATP. En este sentido conviene recordar que se ha demostrado por otros autores (19) que estas drogas actúan en tejido adiposo como desacopladoras de la oxidación fosforilativa, lo cual concuerda con la posibilidad anteriormente indicada.

BIBLIOGRAFIA

1. H. S. SELTZER, *J. Clin. Invest.* 41, 289 (1962).
2. R. S. YALOW, H. BLACK, M. VILLAZON and S. A. BERSON, *Diabetes*, 9, 356 (1960).
3. J. M. FELDMAN and H. E. LOBOVITZ, *Diabetes*, 18, 529 (1969).

4. P. BERCHTOLD, P. BJORNTORP, A. GUSTAPSON, A. JOHNSON and S. F. FAGERBERG, *Eur. J. Clin. Pharmac.*, 4, 22 (1971).
5. P. BERCHTOLD, V. BUBER, V. MEIER, J. P. FEILBER and G. KEISER, *Diabetologia*, 7, 77 (1971).
6. D. B. STONE, J. D. BROWN and C. P. COX, *Am. J. Physiol.* 216, 26 (1966).
7. J. D. BROWN and D. B. STONE, *Endocrinology*, 81, 71 (1967).
8. J. N. FAIN, J. W. ROSENTHAL and W. F. WARD, *Endocrinology*, 90, 52 (1972).
9. J. D. BROWN, A. A. STEELE, D. B. STONE and F. A. STEELE, *Endocrinology*, 90, 47 (1972).
10. O. WIELAND and M. SUYTER, *Biochem. Z.* 329, 320 (1957).
11. J. ROBINSON and E. A. NEWSHOLME, *Biochem., J.* 104, 2c (1967).
12. E. HERRERA and L. LAMAS, *Biochem. J.*, 120, 433 (1970).
13. E. HERRERA and A. AYANZ, *J. Lipid. Res.*, 13, 802 (1972).
14. E. MONTOYA and E. HERRERA, *Hormone Res.*, 5, 129 (1974).
15. E. HERRERA, *Rev. Esp. Fisiol.*, 29, 155 (1973).
16. J. GARCIA-RAFANELL and J. MORELL-MESTRE, *Rev. Esp. Fisiol.*, 30, 91 (1974).
17. A. LOUBATIEES, G. RIBES, M. M. MARINIANI and R. ALRIC, *Acta Diabet. Lat.*, 10, 261 (1973).
18. E. HERRERA and M. C. DOMINGUEZ, VIII Congress of International Diabetes Federation. *Excerpta Medica*, 280, 100 (1973).
19. J. N. FAIN, *Pharmacological Reviews*, 25, 67 (1973).