

# El ácido propiónico

## disminuye los triacilglicéridos plasmáticos en ratas Sprague-Dawley

*Propionic acid decreases plasma triacylglycerides in normal Sprague-Dawley rats*

Mayerlim Medina, Miguel Aguirre, José Cano, Raquel Cano, Isnaldo Pérez, Marisol Carrillo, Andreina Prado, Climaco Cano\*, Manuel Velasco<sup>1</sup>.

\*Centro de Investigaciones Endocrino - Metabólicas "Dr. Félix Gómez", Facultad de Medicina, Universidad del Zulia, Maracaibo, Venezuela. \*climacoc@hotmail.com

<sup>1</sup>Unidad de Farmacología Clínica, Escuela de Medicina José María Vargas. Universidad Central de Venezuela, Caracas, Venezuela

Recibido: 12/04/2010

Aceptado: 25/06/2010

## Resumen Abstract

### Resumen

Con el fin de investigar los efectos del ácido propiónico sobre los marcadores clásicos del perfil metabólico, fueron estudiadas 60 ratas Sprague-Dawley, divididas en cinco grupos de 12 animales, de los cuales cuatro fueron experimentales que recibieron, por vía orogástrica, ácido propiónico en dosis de 5, 10, 25 y 50 mmoles/kg/día durante 30 días; el grupo control recibió un volumen equivalente de solución salina fisiológica. Previo ayuno de 12 horas tanto las ratas control como a las experimentales fueron anestesiadas con éter dietílico y tomadas muestras de sangre vía punción cardíaca antes y después de 30 días de tratamiento con ácido propiónico. Los resultados indican que el ácido propiónico a dosis de 5 mmoles/kg disminuyó significativamente ( $p < 0,01$ ) las concentraciones séricas de triacilglicéridos (TG) y de colesterol VLDL, mientras que las restantes dosis no indujeron cambios significativos en ninguno de los marcadores del perfil metabólico. Basados en los resultados de este estudio podemos concluir que los ácidos grasos de cadena corta como el propiónico a dosis de 5 mmoles/kg/día puede inducir el descenso de las concentraciones plasmáticas de TG en ratas normales, convirtiéndose en una potencial herramienta terapéutica para el tratamiento de esta dislipidemia.

### Abstract

The goal of this study was to investigate the effects of four different doses of propionic acid on metabolic markers in normal Sprague-Dawley rats. In order to achieve it, 60 young male rats were divided into 5 groups, 4 experimental and one control. The experimental groups received propionic acid at doses of 5, 10, 25 and 50 mmol/kg/day during 30 days, and the control received an equivalent volume of saline solution. Blood samples were taken before and after 30 days of treatment and serum glucose, total cholesterol, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol, VLDL-cholesterol and triacylglycerides (TG) concentrations were determined. The lowest dose of propionic acid, 5 mmol/kg/day, diminished significantly ( $p < 0.01$ ) serum TG and VLDL-cholesterol levels, without changes on the other metabolic markers. Our results suggest that propionic acid at doses of 5 mmol/kg/day decreases significantly levels of basal TG in normal rats, becoming a potential tool for the treatment of this lipid alteration.

**Key words:** propionic acid, triacylglycerides, short chain fatty acids, lipid profile, dyslipidemia

# Introducción

Los ácidos grasos de cadena corta como el propiónico, butírico y láctico, son productos de la degradación bacteriana intestinal de carbohidratos no digeribles<sup>1,2</sup>. A estos ácidos grasos les han sido atribuidas propiedades inmunomoduladoras útiles en la prevención del cáncer de colon<sup>3,4</sup>. El lactitol es un azúcar tipo alcohol utilizado como sustituto de la sacarosa como edulcorante, que no es absorbido por el tracto gastrointestinal pero que si puede ser metabolizado por la flora bacteriana intestinal para producir ácidos grasos de cadena corta como propiónico, butírico y láctico a los que se atribuyen sus propiedades terapéuticas en el manejo del coma hepático por acidificación del medio e inhibición del crecimiento de las bacterias generadoras de amonio<sup>5,6</sup>. En un estudio realizado en nuestro laboratorio con el propósito de evaluar posibles efectos sistémicos del lactitol utilizado como sustituto de la sacarosa en los alimentos, se pudo observar que el lactitol a dosis elevadas era capaz de inducir cambios en los perfiles metabólico y oxidativo de ratas Sprague-Dawley, que podían ser atribuidos a efectos sistémicos de ácidos grasos de cadena corta generados por su degradación a través de la flora bacteriana intestinal de la rata<sup>7,8</sup>.

Con el fin de examinar el efecto de los diversos ácidos grasos de cadena corta provenientes de la degradación bacteriana del lactitol, el propósito del presente estudio fue determinar los efectos que sobre el perfil metabólico pueda inducir el ácido propiónico administrado en diferentes dosis a ratas Sprague-Dawley.

## Materiales y métodos

En el desarrollo del presente estudio fueron utilizadas 60 ratas Sprague-Dawley macho, jóvenes, con peso promedio de  $300 \pm 20$  g, obtenidas en el bioterio de la Facultad de Medicina de la Universidad del Zulia, las cuales permanecieron, durante el experimento, en jaulas de acero inoxidable, donde recibieron agua y alimento (ratarina-protinal) ad libitum.

Los animales quedaron divididos en cinco grupos de 12 ratas, cuatro de los cuales recibieron ácido propiónico por vía orogástrica en dosis de 5, 10, 25 y 50 mmoles/kg/día durante 30 días, mientras que a las ratas del grupo control les fue administrado un volumen equivalente de solución salina fisiológica.

Previo ayuno de 12 horas y anestesia son éter etílico a todos los animales les fue tomada una muestra de sangre por punción cardíaca antes de comenzar el estudio y 30 días después de finalizar el mismo, para ser determina-

dos en plasma los siguientes marcadores metabólicos: Glicemia, colesterol total, colesterol-LDL, colesterol-HDL, colesterol-VLDL y triacilglicéridos. Todos los animales fueron pesados semanalmente. La glicemia basal fue determinada mediante kit enzimático basado en la glucosa oxidasa (Sigma chemical, USA), el colesterol total fue determinado mediante kit enzimático basado en la colesterol oxidasa (Human Gesellschaft fur Biochemica und diagnostica mbH Germany), el colesterol-HDL mediante reactivo de precipitación (Human Gesellschaft fur Biochemica und diagnostica mbH Germany), mientras que los triacilglicéridos plasmáticos fueron determinados mediante kit enzimático (Sigma chemical, USA). Con el fin de corroborar las determinaciones anteriores de las fracciones lipídicas, los plasmas fueron sometidos a electroforesis sobre gel de agarosa<sup>9</sup>.

Los resultados fueron sometidos a análisis estadístico utilizando el programa SPSS versión 15.0 para Windows, siendo determinado el grado de significancia estadística entre grupos control y experimental mediante t de Student. La diferencia entre grupos fue determinada mediante ANOVA de una sola vía y comparación post hoc de Tukey, considerando significativa la diferencia cuando ( $p < 0,05$ ).

## Resultados

### Peso de los animales.

Durante el estudio los animales fueron pesados semanalmente, no siendo observados cambios significativos en el mismo atribuible al tratamiento con ácido propiónico (Tabla 1).

Semana	Peso (g) Grupo Control	Peso (g) Grupo Experimental: Acido Propiónico			
		5mmol/kg/día	10mmol/kg/día	25mmol/kg/día	50mmol/kg/día
0	250 ± 39	248 ± 33	249 ± 39	250 ± 35	251 ± 30
1	252 ± 35	249 ± 35	253 ± 41	251 ± 40	254 ± 38
2	258 ± 50	252 ± 35	258 ± 45	256 ± 55	260 ± 59
3	260 ± 80	260 ± 45	262 ± 62	260 ± 65	265 ± 60
4	265 ± 70	263 ± 39	266 ± 65	264 ± 69	270 ± 72

Los resultados son expresados como promedio  $\pm$  EE; n= 12. No fueron observadas diferencias significativas entre los diferentes grupos

### Glicemia

No fueron observados cambios significativos en la glicemia basal al comparar las diversas dosis de ácido propiónico antes y después del tratamiento, el grupo control tampoco mostró cambios significativos. 5mmoles/kg/día (antes  $113,3 \pm 6,1$  mg/dl, después  $120,5 \pm 10,6$  mg/dl,  $p < 0,28$ ); 10 mmoles /kg/día (antes  $115,9 \pm 5,7$  mg/dl, después  $126,1 \pm 9,7$  mg/dl,  $p < 0,18$ ), 25 mmoles/kg/día (antes  $115,5 \pm 6,5$  mg/dl, después  $125,8 \pm 12,4$  mg/dl)

dl,  $p < 0,15$ ), 50 mmoles/kg/día (antes  $109,7 \pm 3,8$  mg/dl, después  $107,9 \pm 8,6$  mg/dl,  $p < 0,43$ ); control (antes  $101,3 \pm 3,0$  mg/dl, después  $105,4 \pm 3,6$  mg/dl,  $p < 0,20$ ). Ver Figura 1.

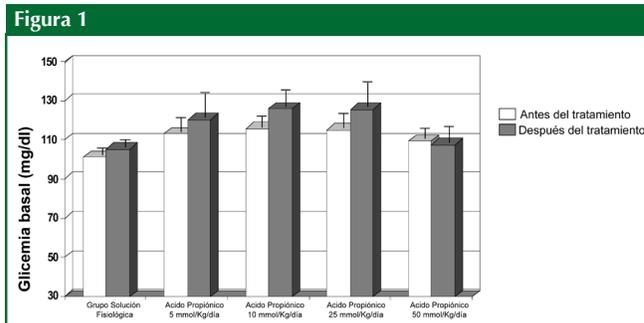


Figura 1. Efecto del ácido propiónico sobre la Glicemia en ratas Sprague-Dawley. Los resultados son expresados como promedio  $\pm$  error estándar.  $n = 12$ . No fueron observadas diferencias significativas entre los diferentes grupos

### Colesterol total

No fueron observados cambios significativos en las cifras de colesterol total al comparar las diversas dosis de ácido propiónico antes y después del tratamiento, el grupo control tampoco mostró cambios significativos. 5mmoles/kg/día (antes  $74,4 \pm 7,1$  mg/dl, después  $74,5 \pm 2,0$  mg/dl,  $p < 0,49$ ); 10 mmoles /kg/día (antes  $72,7 \pm 7,2$  mg/dl, después  $69,4 \pm 5,0$  mg/dl,  $p < 0,22$ ), 25 mmoles/kg/día (antes  $77,4 \pm 7,6$  mg/dl, después  $73,8 \pm 4,9$  mg/dl,  $p < 0,27$ ), 50 mmoles/kg/día (antes  $78,6 \pm 7,5$  mg/dl, después  $82,4 \pm 4,4$  mg/dl,  $p < 0,24$ ); control (antes  $70,8 \pm 3,9$  mg/dl, después  $73,4 \pm 4,6$  mg/dl,  $p < 0,32$ ). Ver Figura 2.

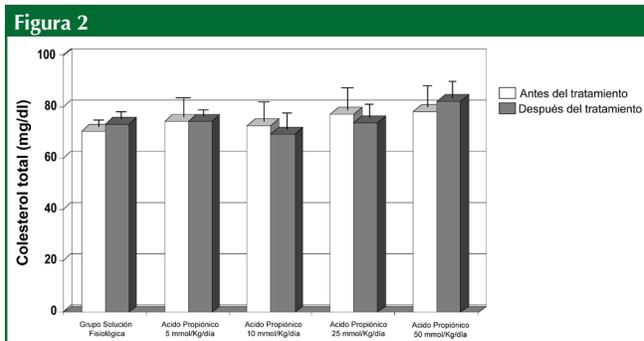


Figura 2. Efecto del ácido propiónico sobre la concentración sérica de colesterol total en ratas Sprague-Dawley. Los resultados son expresados como promedio  $\pm$  error estándar;  $n = 12$ . No fueron observadas diferencias significativas entre los diferentes grupos.

### Colesterol-HDL

No fueron observados cambios significativos en las cifras de colesterol-HDL al comparar las diversas dosis de ácido propiónico antes y después del tratamiento, el grupo control tampoco mostró cambios significativos. 5mmoles/kg/día (antes  $44,7 \pm 3,6$  mg/dl, después  $41,1 \pm 2,4$  mg/dl,  $p < 0,10$ ); 10 mmoles /kg/día (antes  $38,2 \pm 2,8$  mg/dl, después  $38,4 \pm 2,3$  mg/dl,  $p < 0,47$ ), 25 mmoles/kg/día (antes  $44,0 \pm 2,1$  mg/dl, después  $40,9 \pm 2,1$  mg/dl,  $p < 0,15$ ), 50 mmoles/kg/día (antes  $39,2 \pm 3,0$  mg/dl, después  $40,5 \pm 1,9$  mg/dl,  $p < 0,34$ ); control (antes  $37,1 \pm 1,8$  mg/dl, después  $36,7 \pm 2,2$  mg/dl,  $p < 0,06$ ). Ver Figura 3.

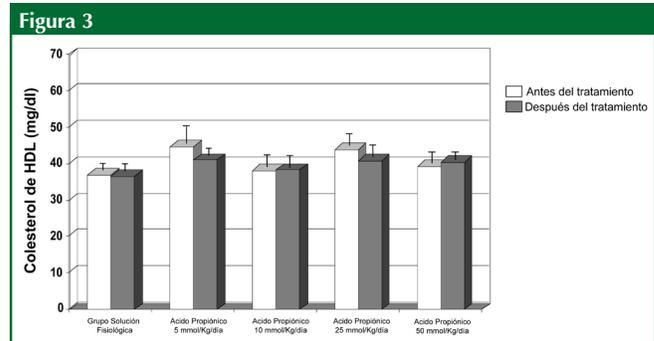


Figura 3. Efecto del ácido propiónico sobre la concentración sérica de colesterol de HDL en ratas Sprague-Dawley. Los resultados son expresados como promedio  $\pm$  error estándar;  $n = 12$ . No fueron observadas diferencias significativas entre los diferentes grupos.

### Colesterol-VLDL

Fue observada una disminución significativa ( $p < 0,01$ ) en las cifras de Colesterol-VLDL correspondientes a la dosis de ácido propiónico de 5mmoles/kg/día (antes  $10,6 \pm 1,2$  mg/dl, después  $7,3 \pm 0,5$  mg/dl). Las restantes dosis no indujeron cambios significativos. 10 mmoles /kg/día (antes  $10,7 \pm 3,1$  mg/dl, después  $11,2 \pm 0,8$  mg/dl,  $p < 0,44$ ), 25 mmoles/kg/día (antes  $14,2 \pm 3,3$  mg/dl, después  $11,0 \pm 1,5$  mg/dl,  $p < 0,30$ ), 50 mmoles/kg/día (antes  $11,7 \pm 2,6$  mg/dl, después  $10,6 \pm 0,8$  mg/dl,  $p < 0,11$ ); control (antes  $10,8 \pm 0,5$  mg/dl, después  $12,0 \pm 0,9$  mg/dl,  $p < 0,41$ ). Ver Figura 4.

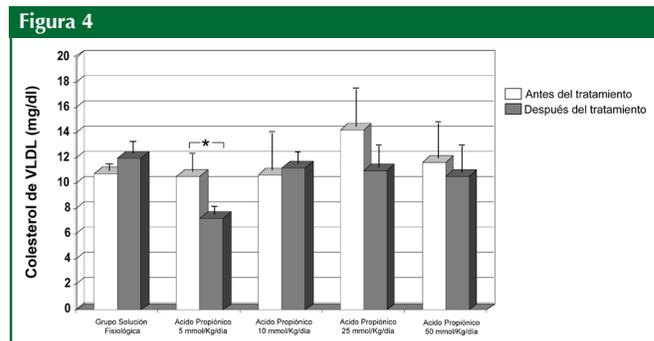


Figura 4. Efecto del ácido propiónico sobre la concentración sérica de colesterol de VLDL en ratas Sprague-Dawley. Los resultados son expresados como promedio  $\pm$  error estándar;  $n = 12$ . \*  $p < 0,01$ .

### Colesterol-LDL

Fue observada un aumento significativo ( $p < 0,01$ ) en las cifras de Colesterol-LDL correspondientes a la dosis de ácido propiónico de 5mmoles/kg/día (antes  $19,1 \pm 2,5$  mg/dl, después  $26,1 \pm 2,5$  mg/dl). Las restantes dosis no indujeron cambios significativos. 10 mmoles /kg/día (antes  $27,7 \pm 2,6$  mg/dl, después  $21,7 \pm 3,4$  mg/dl,  $p < 0,06$ ), 25 mmoles/kg/día (antes  $23,0 \pm 2,2$  mg/dl, después  $21,9 \pm 3,6$  mg/dl,  $p < 0,40$ ), 50 mmoles/kg/día (antes  $28,0 \pm 4,0$  mg/dl, después  $31,3 \pm 4,3$  mg/dl,  $p < 0,27$ ); control (antes  $31,5 \pm 4,5$  mg/dl, después  $29,7 \pm 4,1$  mg/dl,  $p < 0,39$ ). Ver Figura 5.

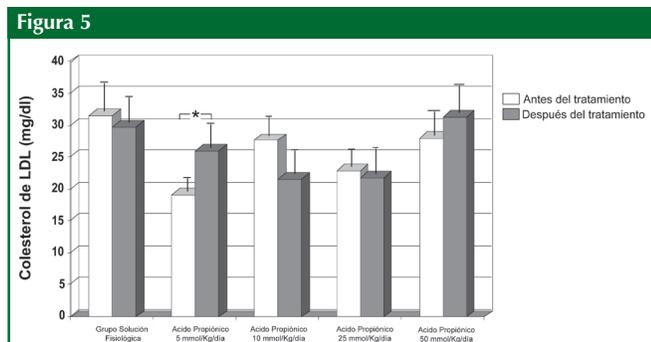


Figura 5. Efecto del ácido propiónico sobre la concentración sérica de colesterol de LDL en ratas Sprague-Dawley. Los resultados son expresados como promedio  $\pm$  error estándar; n= 12. \* p< 0,01.

### Triacilglicéridos

Fue observada una disminución significativa ( $p < 0.01$ ) en las cifras de triacilglicéridos correspondientes a la dosis de ácido propiónico de 5mmoles/kg/día (antes  $53,1 \pm 6,2$  mg/dl, después  $36,4 \pm 2,3$  mg/dl). Las restantes dosis no indujeron cambios significativos. 10 mmoles /kg/día (antes  $53,3 \pm 15,3$  mg/dl, después  $56,0 \pm 4,2$  mg/dl,  $p < 0,44$ ), 25 mmoles/kg/día (antes  $56,1 \pm 8,3$  mg/dl, después  $55,1 \pm 7,4$  mg/dl,  $p < 0,38$ ), 50 mmoles/kg/día (antes  $46,1 \pm 4,7$  mg/dl, después  $53,0 \pm 4,2$  mg/dl,  $p < 0,23$ ); control (antes  $61,2 \pm 5,0$  mg/dl, después  $59,9 \pm 4,3$  mg/dl,  $p < 0,10$ ). Ver Figura 6.

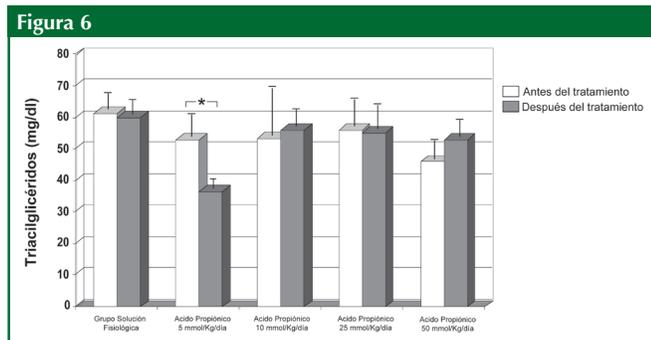


Figura 6. Efecto del lactitol sobre la concentración sérica de triacilglicéridos en ratas Sprague-Dawley. Los resultados son expresados como promedio  $\pm$  error estándar; n= 12. \* p< 0,01.

nificativa tanto en las cifras de triacilglicéridos como en el colesterol de VLDL, por una dosis de ácido propiónico de 5mmol/kg/día. Lo anterior sugiere una posible interferencia de la síntesis hepática de colesterol y ácidos grasos, que en consecuencia puede afectar la composición de las VLDL circulantes. Otra posibilidad es la interferencia del ácido propiónico en el ensamblaje hepático de las VLDL, bien sea por inhibición de la síntesis de apoB100 o por cambios en la relación apoCII/apoCIII, lo que implicaría en el caso de la ApoB100 una disminución en el número de partículas circulantes de las VLDL, o un incremento en la actividad de la lipoproteinlipasa por cambios en la relación ApoCII/ApoCIII como consecuencia de un aumento de la síntesis de apoCII o de una disminución de la síntesis de ApoCIII<sup>11,14</sup>. Este último mecanismo es lo que probablemente pueda explicar un incremento estadísticamente significativo en el colesterol-LDL que a su vez carece de significancia biológica, ya que se mantuvo dentro los niveles no diferentes a los observados en el grupo control. Otro aspecto importante que arrojan los resultados del presente estudio es la posibilidad de un efecto bifásico del ácido propiónico sobre las variables anteriores, ya que a dosis por encima de 5mmoles/kg/día, aunque no fue estadísticamente significativo, existe la tendencia a incrementar los valores de glicemia basal, triacilglicéridos y disminución colesterol de HDL.

En conclusión el presente estudio demuestra que el ácido propiónico en dosis de 5mmoles/kg/día es capaz de disminuir significativamente las cifras basales de triacilglicéridos, en ratas Sprague –Dawley normales. Nuestra conclusión sugiere la necesidad de explorar los efectos que pueda inducir el ácido propiónico en dosis inferiores a 5mmoles/kg/día especialmente sobre el comportamiento de las cifras de triacilglicéridos plasmáticos y colesterol de HDL y su potencial uso en el tratamiento de las dislipidemias más frecuentes en el hemisferio occidental como son las hipertriacilgliceridemias y el colesterol de HDL deprimido, que son además importantes factores de riesgo de enfermedad cardiovascular.

## Discusión

Los efectos metabólicos de los ácidos grasos de cadena corta han sido poco estudiados, lo que puede ser corroborado al consultar la literatura científica en esta área del conocimiento, siendo mayor el interés por los mismos en el campo de la inmunomodulación por sus posibles aplicaciones en la prevención y/o tratamiento del cáncer de colon<sup>10,11</sup>. Ha sido reportada una disminución en la síntesis de ácidos grasos mas no de colesterol en hepatocitos aislados de ratas<sup>12</sup>, mientras que el suministro a ratas de una dieta que contiene una mezcla de los ácidos acético, butírico y propiónico, produjo una supresión de la síntesis de colesterol hepático sin afectar la síntesis de ácidos grasos<sup>13</sup>. El presente estudio reporta una disminución sig-

## Referencias

1. Henningsson AM, Björck IM, Nyman EM. Combinations of Indigestible Carbohydrates Affect Short-Chain Fatty Acid Formation in the Hindgut of Rats. *J Nutr* 2002; 132(10): 3098-3104.
2. Grabitske HA, Slavin JL. Low-Digestible Carbohydrates in Practice. *J Am Diet Assoc* 2008; 108: 1677-1681.
3. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research: Food, nutrition, physical activity and the prevention of cancer: a global perspective. Washington DC: AICR; 2007.

4. Corfe BM, Williams EA, Bury JP, Riley SA, Croucher LJ, Lai DY, Evans CA. A study protocol to investigate the relationship between dietary fibre intake and fermentation, colon cell turnover, global protein acetylation and early carcinogenesis: the FACT study. *BMC Cancer* 2009; 9:332.
5. Peuranen S, Tiihonen K, Apajalahti J, Kettunen A, Saarinen M, Rautonen N. Combination of polydextrose and lactitol affects microbial ecosystem and immune responses in rat gastrointestinal tract. *Br J Nutr* 2004; 91: 905–914.
6. Watanabe M, Ozaki T, Hirata Y, Yamamoto O, Niida H, Ueda F, Yoshikuni Y, Kimura K. Mechanism for lowering blood ammonia levels by lactitol. *Jpn J Pharmacol* 1995; 67: 369–374.
7. Cano C, Medina M, Vargas ME, Escalona D, Ciszek A, Aguirre M, Ferreira A, Cano R, Amell A. El lactitol en dosis elevadas incrementa la glicemia, HDL -colesterol y disminuye el LDL-colesterol sin cambios en el colesterol total en ratas Sprague-Dawley. *AVFT* 2007; 26 (1): 62-65.
8. Cano C, Medina M, Escalona D, Vargas M, Cano R, Cano J, Bermúdez V. El Lactitol incrementa el glutatión reducido y disminuye el óxido nítrico en ratas Sprague-Dawley. *Rev Cient FCV-LUZ* 2007, Vol XVII, N° 4, 335-340.
9. Camejo G, Cortes Mm, Lopez C, Mosquera B. Photometric measurement of lipoprotein-cholesterol after agarose electrophoresis: Comparison with single-spin ultracentrifugal analysis. *Clin Chem* 1981; 111: 239 – 245.
10. Hague A, Elder DJE, Hicks DJ, Pareskeva C. Apoptosis in colorectal tumour cells: induction by the short chain fatty acids butyrate, propionate and acetate and by the bile salt deoxycholate. *Int J Cancer* 1995; 60: 400–406.
11. Vogt JA, Ishii-Schrade KB, Pencharz PB, Jones PJ, Wolever TM. L-Rhamnose and Lactulose Decrease Serum Triacylglycerols and Their Rates of Synthesis, but Do Not Affect Serum Cholesterol Concentrations in Men. *J Nutr* 2006; 136: 2160 – 2166.
12. Nishina PM, Freedland RA. Effects of propionate on lipid biosynthesis in isolated rat hepatocytes. *J Nutr* 1990; 120: 668–673.
13. Hara H, Haga S, Aoyama Y, Kiriya S. Short-chain fatty acids suppress cholesterol synthesis in rat liver and intestine. *J Nutr* 1999; 129: 942–948.
14. Demigné C, Morand C, Levrat MA, Besson C, Moundras C, Rémésy C. Effect of propionate on fatty acid and cholesterol synthesis and on acetate metabolism in isolated rat hepatocytes. *Br J Nutr* 1995; 74(2):209-219.