

Z. Ernährungswiss. 14, 84-93 (1975)

Laboratoire Clinique Médicale A, 67000 Strasbourg

Les triglycérides à chaînes moyennes

A. Bach

(Arrivé le 2 février 1975)

Introduction

Vers 1950, la *Drew Chemical Corporation* isolait par distillation fractionnée des acides gras longs à partir de l'huile de noix de coco. *Babayan* fut chargé de trouver une utilisation pour les acides gras plus courts, obtenus au cours de cette opération et qui s'accumulaient faute de débouchés commerciaux. C'est ainsi que naquirent les triglycérides à chaînes moyennes (medium chain triglycérides: MCT)¹⁾. Il s'agit de graisses semi-synthétiques, puisqu'elles sont composées de triglycérides synthétisés à partir de glycerol et d'acides gras dérivant de lipides naturels. La composition en acides gras des MCT est la suivante: 1-2% C₆:0; 65-75% C₈:0; 25-35% C₁₀:0 et 1-2% C₁₂:0. Ces acides gras se trouvent habituellement dans les lipides des produits laitiers et dans certaines graisses végétales (coco, palmiste). Ils ne représentent cependant qu'un faible pourcentage dans l'apport gras quotidien. En effet, les lipides d'un régime normal sont formés à plus de 90% de triglycérides à acides gras longs (nombre de C > 12) (LCT).

Les travaux de *Kaunitz* montrèrent que des rats pouvaient très bien consommer des quantités importantes de MCT sans présenter aucun trouble. Enfin, *Blomstrand, Beveridge et Hashim*, suivis par beaucoup d'autres (22 voir 3) montrèrent que ces graisses peuvent présenter un intérêt considérable dans le diététique de nombreuses affections du tube digestif.

Au cours de nos études consacrées à ces graisses, nous nous sommes particulièrement intéressés à leur catabolisme et à l'influence de celui-ci sur les métabolismes intermédiaire et glucidique. Ce sont les résultats de ces travaux que nous rapportons ici.

La vitesse du catabolisme des MCT

La première chose qui frappe l'expérimentateur lorsqu'il étudie les MCT, c'est la grande vitesse de leur catabolisme (1, 18). L'ingestion unique par le rat à jeun d'acide octanoïque ¹⁴C – qu'il soit donné sous forme d'acide gras ou de triglycéride – entraîne l'apparition du marquage dans le CO₂ expiré par l'animal deux minutes après la surcharge. La courbe cumulative du ¹⁴CO₂ rejeté dans l'air expiré croît plus rapidement que celle

¹⁾ Pour une bibliographie plus complète sur les MCT, prière de se reporter à un travail antérieur (3).

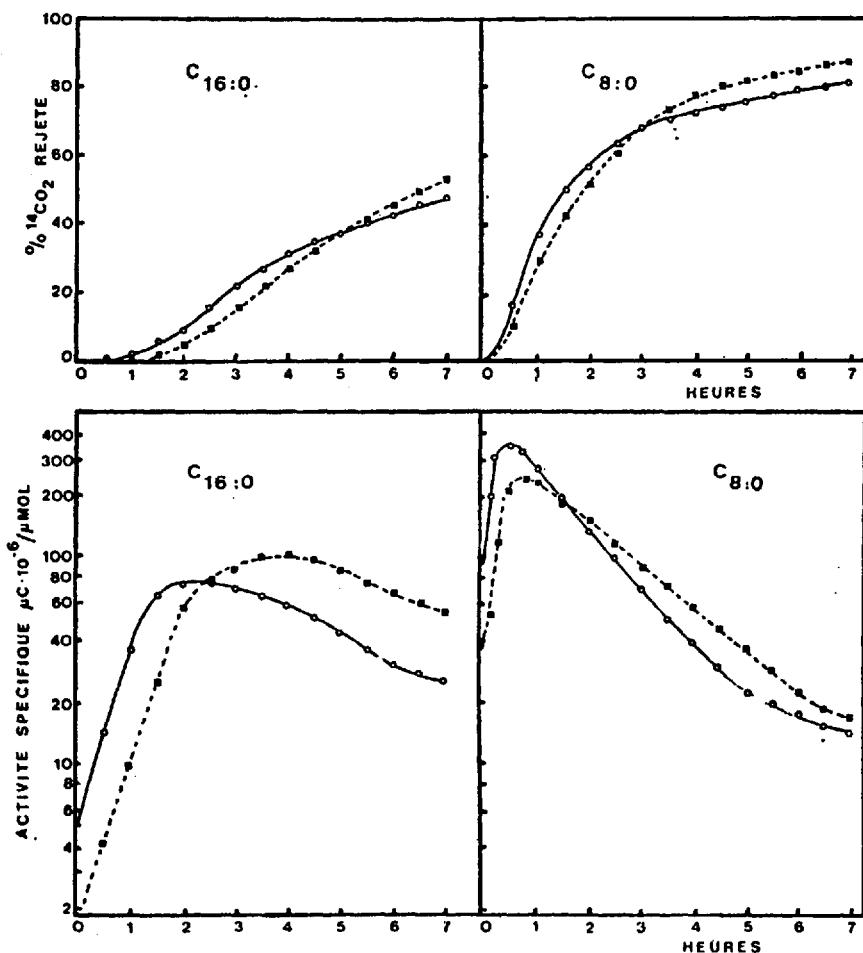


Fig. 1. Elimination du ¹⁴CO₂ dans l'air expiré par le rat *in vivo* après surcharge orale d'acides gras marqués. Les rats ($n = 4$) sont à jeun depuis 15-18 heures. Le traceur est dissous dans un support (huile d'olive). La charge est de 0,12 ml d'huile/100 g poids corporel. Le traceur est fourni sous forme d'acide gras (—○—○—) ou de triglycéride (—■—■—). En haut: courbe cumulative du ¹⁴CO₂ rejeté. En bas: activité spécifique du CO₂ rejeté.

obtenue quand on remplace l'acide gras à 8 carbones par l'acide palmitique (C_{16:0}) (fig. 1). Au bout de 7 heures, 81 % de l'acide octanoïque fourni sont oxydés en CO₂ contre 47 % pour l'acide palmitique.

Cette oxydation si rapide des acides gras moyens s'explique aisément lorsqu'on sait que:

1. l'absorption des MCT est plus rapide que celle des LCT. La pente de la courbe ascendante de l'activité spécifique du CO₂ rejeté étant assimilable à la vitesse d'absorption, on constate que celle-ci décroît quand la chaîne carbonée s'allonge (fig. 1) (1, 18).

2. les acides gras moyens ne forment pas de chylomicrons (forme de transport des acides gras longs) (fig. 2) (17), empruntent essentiellement la voie portale sous forme d'acides gras non estérifiés liés à l'albumine (13) et arrivent de ce fait plus vite au foie que les acides gras longs.

3. l'incorporation des acides gras moyens dans les lipides synthétisés par le foie ne se fait pratiquement pas (3, 21). De plus, l'épuration hépatique (12) des acides gras et leur oxydation par la mitochondrie hépatique (21) augmentent quand la longueur de la chaîne grasse diminue.

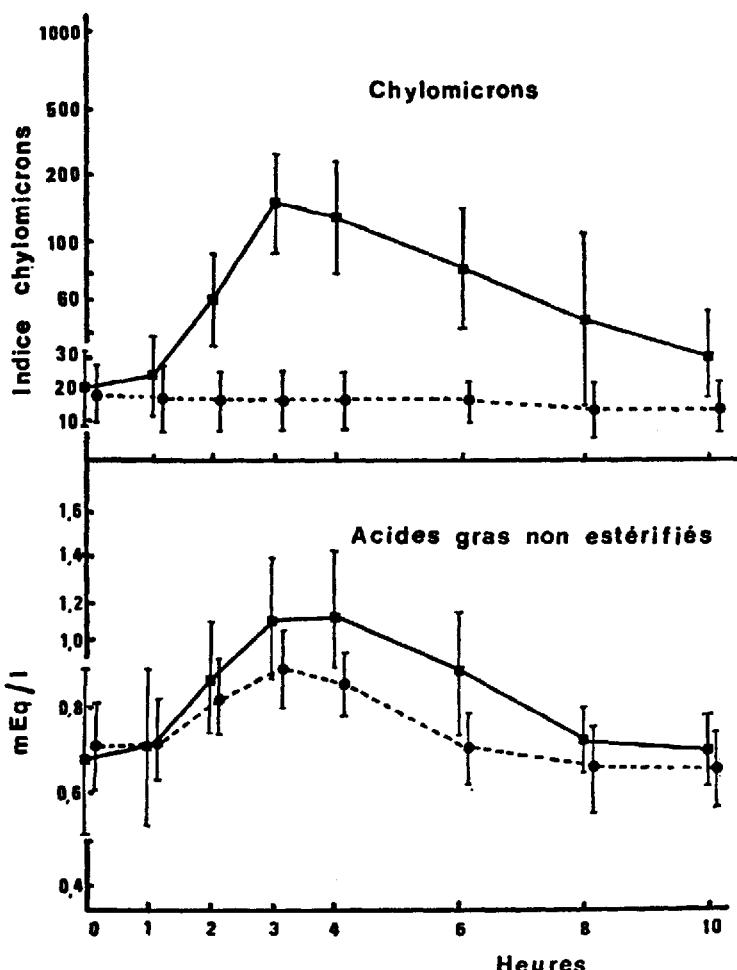


Fig. 2. Variations des chylomicrons et des acides gras non estérifiés dans le plasma de sujets normaux après surcharge orale de 100 g de graisse. La graisse, constituée de triglycérides à chaînes longues (huile d'arachide) (n = 10) (—■—) ou de triglycérides à chaînes moyennes (n = 10) (---●---) est fournie sous forme d'une émulsion avec 100 g d'eau. Une barre verticale représente un écart type à la moyenne.

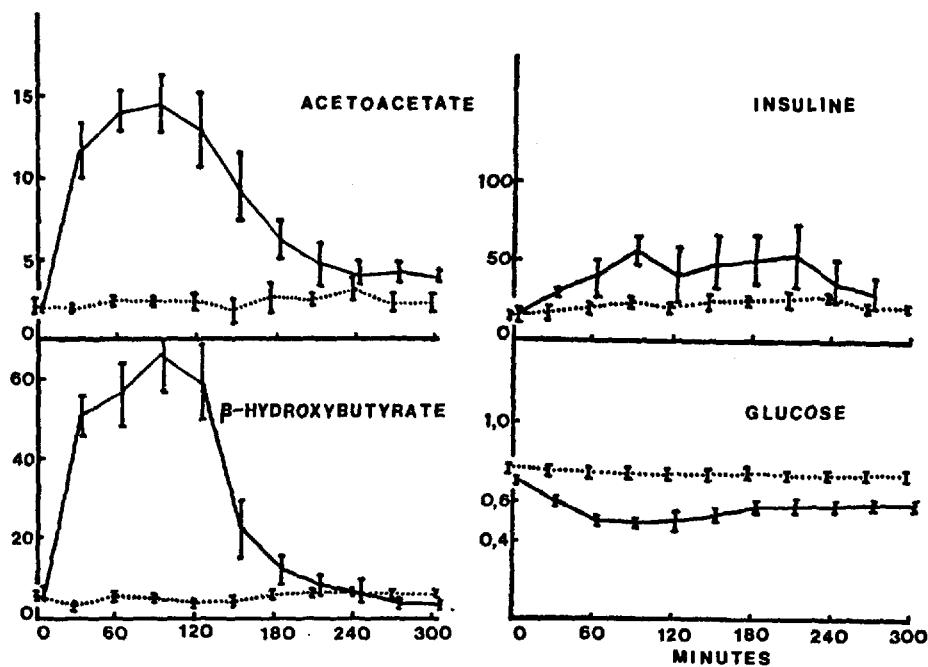


Fig. 3. Variations des teneurs en corps cétoniques, en insuline immunoréactive et en glucose dans le plasma de chiens après surcharge de triglycérides à chaînes moyennes. Les chiens sont anesthésiés au pentobarbital sodique. Les triglycérides sont perfusés sous forme d'émulsion (7 g ClNa 9%, 3 g MCT, 0,1 g lecithines) à raison de 1 g graisse/kg de poids corporel pendant une heure. Une barre verticale représente un écart type à la moyenne.

— MCT (n = 10) - - - - témoin (n = 5).

4. le stockage des acides gras moyens dans le tissu adipeux est très faible (3).

La cétogénèse

L'oxydation des acides gras dans le foie a pour conséquence une augmentation de la teneur hépatique en acétyl-CoA. La surcharge orale de 0,4 ml/100 g poids corporel d'une émulsion à 30% de MCT dans NaCl 9% fait passer cette teneur de $27,1 \pm 0,4$ nmoles/g foie frais à $184,0 \pm 13,7$ nmoles, 35 minutes après l'ingestion de la graisse. Une fraction de cet acétyl-CoA entre dans le cycle de Krebs pour être oxydée complètement. Mais une grande partie est déviée vers la synthèse de corps cétoniques.

La surcharge orale de MCT chez le rat entraîne une élévation des teneurs en β -hydroxybutyrate et acétoacétate du foie (4). Ces corps cétoniques passent dans le sang où l'on observe également une augmentation de leur concentration. Il en est de même chez le chien²⁾ après une injection de MCT (fig. 3) (5). Jusqu'à une certaine concentration l'augmentation des

²⁾ Travail effectué en collaboration avec le groupe de recherches Inserm U 59 (Dir. Prof. G. Debry), Nancy.

corps cétoniques plasmatiques croît avec l'accroissement de la quantité de graisse fournie (14). Quand la charge lipidique dépasse 0,0140 g/kg poids corporel/min de perfusion, l'augmentation des corps cétoniques est plus faible (11).

Chez l'homme (2) et chez le rat (4), nous avons observé que la céto-génèse est d'autant plus importante que les acides gras constitutifs des graisses fournies sont plus courts. Enfin, chez le chien nous avons signalé que le trionanoate (triglycéride à acide gras impair en C₉:0) fournit également une quantité importante de corps cétoniques, à peine plus faible que celle obtenue à partir des triglycérides à acides gras pairs en C₈:0 et C₁₀:0 (6, 15). Ce résultat est en désaccord avec l'opinion généralement admise que les acides gras impairs ne sont pas cétogènes. Enfin, *in vitro*, l'addition d'octanoate de Na au perfusat de foie de rat entraîne une aug-

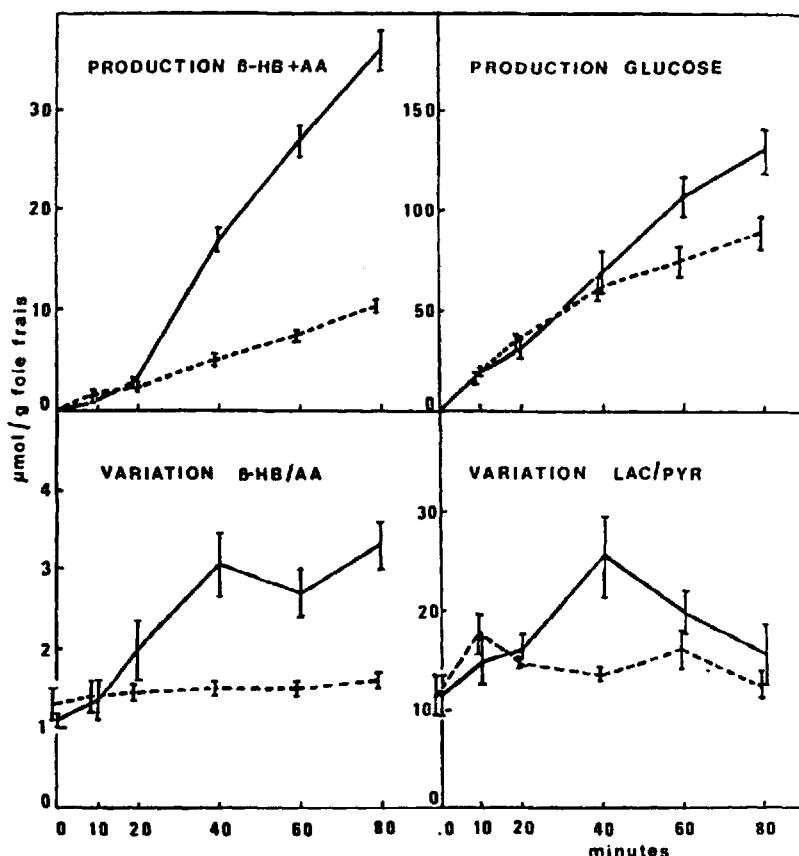


Fig. 4. Variations des teneurs en corps cétoniques, en glucose et des rapports substrat réduit/substrat oxydé dans le perfusat de foie de rat. Le perfusat est maintenu à 10 mMol/l de L-lactate ----- témoin (n = 8), — octanoate Na (1,2-1,5 mMol/l) (n = 8). Une barre représente un écart type à la moyenne.

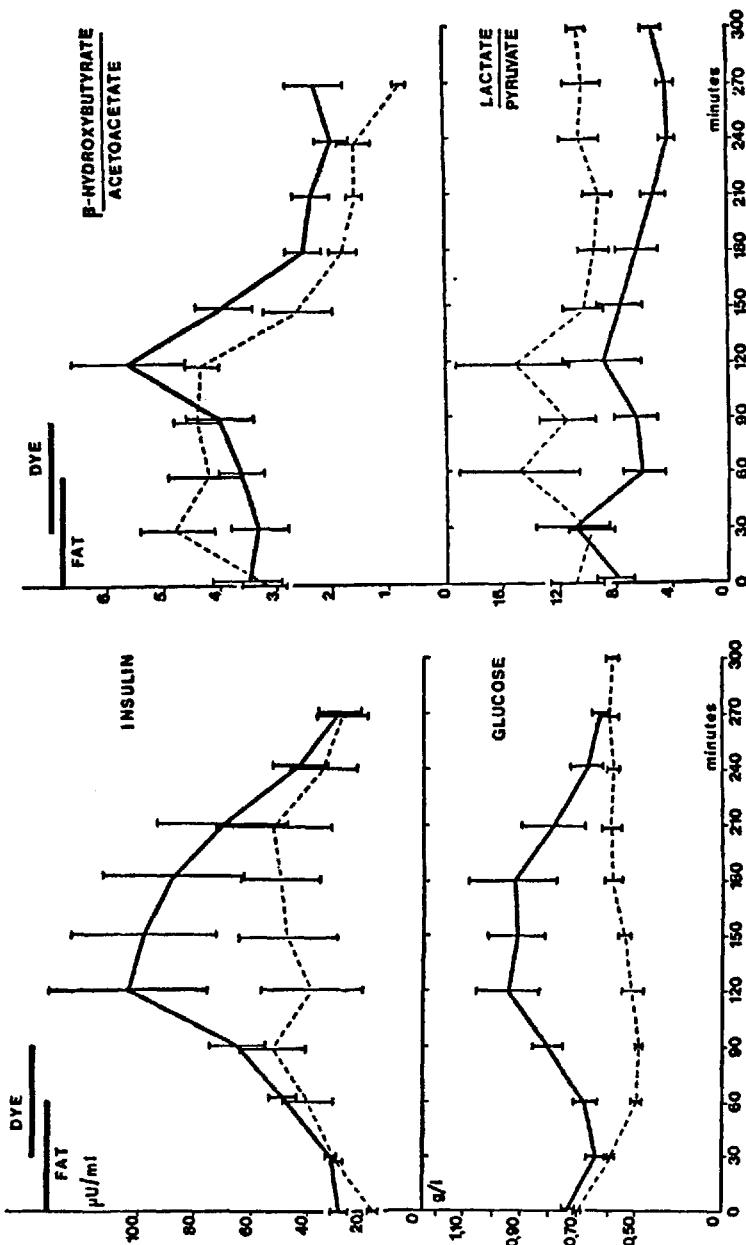


Fig. 5. Variations des teneurs en insuline et en glucose et des rapports substrat réduit/substrat oxydé dans le plasma de chien après perfusion de MCT en présence ou en absence de bleu de méthylène. Les conditions sont les mêmes que dans la figure 3. La perfusion de bleu de méthylène (8 mg/kg de poids corporel), en retard de 30 min sur celle de MCT, dure une heure.

----- MCT (n = 10) — MCT + bleu de méthylène (n = 8).

mentation de la cétogénèse hépatique (fig. 4). Cette élévation est plus forte quand les rats donneurs ont été placés au jeûne (7).

Modification de l'état rédox hépatique

L'oxydation extrêmement rapide des acides gras à chaînes moyennes par les mitochondries hépatiques a pour conséquence des modifications du potentiel d'oxydo-réduction, aussi bien dans l'espace intra-mitochondrial qu'extra-mitochondrial. C'est ainsi que les rapports β -hydroxybutyrate/acétoacétate et lactate/pyruvate, qui reflètent respectivement le rapport NADH/NAD⁺ de la paroi mitochondriale et du cytoplasme cellulaire, augmentent quand le foie oxyde des acides gras à chaînes moyennes. Cette observation a été faite dans le perfusat de foie de rat après addition d'octanoate de Na (fig. 4) et dans le plasma de chien après perfusion de MCT (fig. 5) (5, 14). Dans ce dernier cas, l'augmentation des deux rapports est transitoire. Elle est suivie d'une diminution au cours de laquelle ces rapports atteignent des taux inférieurs à leur valeur initiale respective.

Au cours de la β -oxydation des acides gras dans la cellule hépatique, il y a production importante de molécules de NADH + H⁺. Une partie du pyridine nucléotide est réoxydée en fournissant ses hydrogènes à l'acétoacétate pour donner du β -hydroxybutyrate. Une autre partie des ions H paraît être transférée d'une façon complexe à travers la membrane mitochondriale pour transformer finalement une partie du pyruvate en lactate. Ceci permettrait d'expliquer l'augmentation du lactate plasmatique observée après surcharge de MCT (11).

Le métabolisme glucidique

Sous l'influence des corps cétoniques (16) ou des acides gras non estérifiés (20), ou plus vraisemblablement sous l'action conjointe de ces deux paramètres (19), la sécrétion insulinaire est stimulée. Si nous n'avons pas pu détecter cette stimulation chez l'homme ingérant différentes graisses (2), il nous a été possible de la mettre en évidence chez le chien perfusé avec des MCT (fig. 5). Que ce soit avec des triglycérides à acides gras pairs (4, 14) ou avec des triglycérides à acides gras impairs (6, 15), l'augmentation de l'insuline radio-immunologique est hautement significative.

Parallèlement à l'hyperinsulinémie, nous avons montré chez l'homme (2), comme chez le chien (8, 9) (fig. 5), que la surcharge de MCT conduit à une hypoglycémie. L'importance de celle-ci est proportionnelle à la quantité de lipides fournis (11). L'hypoglycémie dure plus longtemps après une perfusion de triglycérides à C₈:0 et C₁₀:0 qu'après une surcharge de trinonanoate (15).

In vitro au contraire, l'addition d'octanoate de Na à un perfusat augmente légèrement la sortie de glucose hépatique (fig. 4). La différence observée, entre les expériences, chez l'animal entier et celles effectuées sur l'organe isolé, ne réside pas seulement dans la présence (in vivo) ou l'absence (in vitro) d'insuline. En effet, l'addition au perfusat de foie de rat (contenant du C₈:0) d'insuline ne semble pas diminuer la teneur en glucose du liquide de perfusion. C'est bien plus dans le comportement

du potentiel d'oxydo-réduction hépatique qu'il faut, à notre avis, chercher l'explication du phénomène.

En effet, la perfusion simultanée chez le chien de MCT et d'un accepteur d'hydrogène, tel le bleu de méthylène, a pour conséquence d'arrêter l'hypoglycémie et de la remplacer par une teneur en glucose plus élevée que celle mesurée au début de l'expérience (fig. 5) (8, 9, 10). Le colorant, en agissant comme capteur d'hydrogène, joue le rôle du pyruvate et de l'acétoacétate. Il en résulte une modification de l'état redox et tout particulièrement dans le cytoplasme. *In vivo*, la gluconéogénèse est vraisemblablement bloquée au cours de l'oxydation des acides gras. L'hyperinsulinémie, mais surtout une trop grande réduction du potentiel d'oxydo-réduction, pourraient expliquer cette inhibition. Nous suggérons que le bleu de méthylène, en ramenant ce potentiel vers des valeurs normales, permet à la synthèse de glucose de redémarrer.

Conclusion

Les Medium chain triglycerides sont donc des graisses très particulières. Elles sont absorbées par l'intestin et transportées au foie, plus vite que les LCT. Les graisses à chaînes moyennes apportent autant de calories que les LCT (8,3 calories contre 9,0). L'énergie contenue dans les MCT est livrée sous une forme très rapidement assimilable. Les acides gras constitutifs de ces lipides sont en effet très vite oxydés dans le foie. Une partie est dérivée vers la synthèse de corps cétoniques. Lorsqu'on sait que tous les tissus consomment volontiers des corps cétoniques, on se rend compte qu'une élévation raisonnable de la production de corps cétoniques peut être très intéressante. Cette propriété, avantageuse dans tous les cas où il faut améliorer en peu de temps les conditions nutritionnelles d'un malade, peut présenter un inconvénient: hypercétonémie, hyperlactacidémie, hypoglycémie. Mais il a été montré par ailleurs (voir 3) que l'incorporation des MCT dans un régime équilibré supprime totalement ce risque.

Résumé

Les triglycérides à chaînes moyennes (MCT) (acides gras à 6-12 C) sont absorbés plus vite que les graisses à chaînes longues. Les acides gras moyens n'entrent pas dans la synthèse de triglycérides hépatiques, mais sont oxydés. Si les MCT sont fournis seuls, ils sont très cétogènes. Ils présentent cependant un intérêt considérable dans la diététique de nombreuses affections du tube digestif. Si les graisses habituelles à chaînes longues ne sont pas tolérées, elles peuvent être remplacées efficacement par les MCT.

Zusammenfassung

Die mittelkettigen Triglyceride (MCT) (Fettsäuren von 6 bis 12 C) sind schneller absorbiert als die langkettigen Triglyceride. In der Leber werden die mittelkettigen Fettsäuren nicht in Triglyceride eingegliedert, sondern oxydiert. Wenn MCT allein verabreicht werden, bilden sie große Mengen Ketonkörper. Die MCT sind aber von großem Interesse in der Diätetik zahlreicher Erkrankungen des Verdauungsapparates: Sind die gewöhnlichen langkettigen Fette nicht toleriert, so können sie von den MCT mit Erfolg ersetzt werden.

Summary

Medium chain triglycerides (MCT) (fatty acids with 6-12 C) are absorbed more quickly than long chain triglycerides. Medium chain fatty acids are not incorporated into hepatic triglycerides, but oxidized. If MCT are given alone, they stimulate ketogenesis. Nevertheless MCT are of great interest in the diet of numerous affections of the digestive tract. When long chain triglycerides are not tolerated, MCT can replace them with efficiency.

Remerciements

L'auteur tient à exprimer ses remerciements à Monsieur le Professeur P. Métais pour l'intérêt qu'il a montré pour ce travail.

Bibliographie

1. Bach, A., P. Métais, J. Warter, Comparaison par l'étude du $^{14}\text{CO}_2$ de l'air expiré, de l'utilisation de graisses à acides gras long, moyen ou court. Influence du support. C.R.S. Soc. Biol. **162**, 247-251 (1968). - 2. Bach, A., Hypoglycémie après ingestion de graisses à acides gras longs, moyens ou courts. Essai d'interprétation métabolique. 7th Int. Congr. Clin. Chem., Genève-Evian 1969, pp. 295-303 (Basel, 1970). - 3. Bach, A., P. Métais, Graisses à chaînes courtes et moyennes. Aspects physiologiques, biochimiques, nutritionnels et thérapeutiques. Ann. Nutr. Alim. **24**, 74-144 (1970). - 4. Bach, A., N. Bieth, P. Métais, La cétonogénèse induite par l'ingestion de triglycérides à acides gras longs, moyens ou courts chez le rat *in vivo*. C.R.S. Soc. Biol. **165**, 2183-2187 (1971). - 5. Bach, A., D. Guisard, P. Métais, G. Debry, Metabolic effects following a short and medium chain triglycerides load in dogs. I. Infusion of an emulsion of short and medium chain triglycerides. Arch. Sci. Physiol. **26**, 121-129 (1972). - 6. Bach, A., D. Guisard, P. Métais, G. Debry, Metabolic effects following a short and medium chain triglycerides load in dogs. III. Infusion of trinonanoate. Nutr. Metabol. **14**, 203-209 (1972). - 7. Bach, A., N. Bieth, P. Métais, Octanoate metabolism in the isolated perfused rat liver. I. Methodology and preliminary results. Arch. Sci. Physiol. **27**, 55-65 (1973). - 8. Bach, A., Hypoglykämie und Hyperinsulinismus nach MCT. II. Int. Symp. Bilanzierte Ernährung in der Therapy (Erlangen 1973). - 9. Bach, A., D. Guisard, P. Métais, L. Mejean, G. Debry, Hypoglycemia induced by medium chain triglycerides. Comp. Biochem. Physiol. **47 B**, 869-877 (1974). - 10. Bach, A., D. Guisard, P. Métais, G. Debry, Metabolic effects following a medium chain triglycerides load in dogs. IV. Influence of administration of methylene blue. Lipids - à paraître. - 11. Bach, A., D. Guisard, G. Debry, P. Métais, Metabolic effects following a medium chain triglycerides load in dogs. V. Influence on the perfusion rate. Arch. Int. Physiol. Biochim. **82**, 705-719 (1974). - 12. Bezard, J., M. Monneret-Boquillon, Captation par le foie en perfusion des acides gras à chaînes courtes et moyennes. Arch. Sci. Physiol. **20**, 359-378 (1966). - 13. Bloom, B., I. L. Chaikoff, W. O. Reinhardt, Intestinal lymph as a pathway for transport of absorbed fatty acids of different chain lengths. Amer. J. Physiol. **166**, 451-455 (1951). - 14. Guisard, D., A. Bach, G. Debry, P. Métais, Metabolic effects following a short and medium chain triglycerides load in dogs. II. Influence of the infused fat quantity. Arch. Sci. Physiol. **26**, 195-205 (1972). - 15. Guisard, D., A. Bach, G. Debry, P. Métais, Comparison of the metabolic effects of short and medium even-chain fatty acids ($\text{C}_8\text{-C}_{10}$) triglycerides and odd-chain fatty acid (C_9) triglycerides in dogs. Horm. Metab. Res. **5**, 191-195 (1973). - 16. Madison, L. L., D. Mebane, R. H. Unger, A. Lochner, The hypoglycemic action of ketones. II. Evidence for a stimulatory feed-back of ketones on the pancreatic beta cells. J. Clin. Invest. **43**, 408-415 (1964). - 17. Métais, P., A. Bach, A. Altmann, Absence de formation de chylomicrons au cours de sur-

charges avec des triglycérides à acides gras moyens chez l'homme. C.R.S. Soc. Biol. **160**, 1482-1488 (1966). - 18. *Métais, P., A. Bach, J. Warter*, Comparison par l'étude du $^{14}\text{CO}_2$ de l'air expiré, de l'utilisation de graisses à acides gras long, moyen et court. C.R.S. Soc. Biol. **161**, 1372-1376 (1967). - 19. *Porte, D., J. D. Bagdade*, Human insulin secretion: an integrated approach. Ann. Rev. Med. **21**, 219-240 (1970). - 20. *Sanbar, S. S., J. M. Martin*, Stimulation by octanoate of insulin release from isolated rat pancreas. Metabolism **16**, 482-489 (1967). - 21. *Scheig, R.*, Hepatic metabolism of medium chain fatty acids. In: Medium chain triglycerides, pp. 39-49 (Philadelphia 1968). - 22. *Warter, J., P. Metais, G. Berthier, A. Bach*, Chylurie traitée par un régime à base de triglycérides à chaînes moyennes. Path. Biol. **20**, 865-869 (1972).

L'adresse de l'auteur:

A. Bach, Laboratoire Clinique Médicale A, F-67000 Strasbourg