

Efecto de la tiroparatiroidectomía, la parathormona y la calcitonina sobre el estroncio plasmático en rata

A. Córdova, F. Soteras, V. Del Villar, L. M. Elósegui* y J. F. Escanero**

Departamento de Fisiología
Colegio Universitario de Soria
Universidad de Valladolid
42080 Soria (España)

(Recibido el 20 de mayo de 1989)

A. CORDOVA, F. SOTERAS, V. DEL VILLAR, L. M. ELÓSEGUI and J. F. ESCANERO. *Effect of Tiroparathyroidectomy, Parathormone and Calcitonine on Plasmatic Strontium in Rat*. Rev. esp. Fisiol., 46 (2), 139-146, 1990.

The effect of thyroparathyroidectomy (TPTX) on the plasmatic Sr concentrations in rats previously supplemented with this element, has been studied, as well as its effect on the treatment of TPTX rats with hormonal combinations and, finally, the one presenting hormonal excess or defect of the phosphocalcic metabolism regulating hormones: parathormone (PTH) and calcitonine (CT). Twenty four hours after TPTX, the plasmatic Sr concentrations show a pattern similar to those of Ca and Mg and contrary to Pi. The subsequent evolution is different, as the plasmatic concentrations increase, probably due to the maintenance of Sr supplementation. The administration of this element to TPTX rats and the treatment with a hormonal combination with two of the following hormones: PTH, CT and T_4 antagonize the hormonal effect on the restoration of the plasmatic concentrations of the elements analyzed. The PTH excess and defect (TPTX treated with CT + T_4) show plasmatic increases in Sr; the CT excess provokes decreases while the defect (administration of PTH + T_4) causes increases. The T_4 administration reproduces the CT effects, but inconsistently. These results suggest that CT may be the hormone that plays a regulating role in the plasmatic Sr concentrations.

Key words: Thyroparathyroidectomy, PTH, CT, T_4 , Sr, Ca, Mg and Pi.

Dada la similitud química entre el calcio y el estroncio y la participación común en determinados procesos fisiológicos (10, 12, 21) existe la posibilidad de que ambos elementos compartan un mecanismo hor-

monal regulador. No existen datos sobre las variaciones plasmáticas de Sr provocadas por la paratiroidectomía. En relación con la administración de las hormonas reguladoras del metabolismo fosfocálcico se sabe que la administración de parathormona (PTH) a ratas (13) o de extractos paratiroides (PTE) a pacientes hipotiroides (20) no modifica la absorción intestinal de Sr; sin embargo, se han

* Dirección actual: Departamento de Biomedicina (área de Fisiología). Facultad de Medicina. Universidad de Zaragoza. 50009 Zaragoza (España).

** A quien debe dirigirse la correspondencia.

descrito descensos en la concentración plasmática de este elemento en pacientes hipotiroideos, situación que revertía con la restauración de una actividad hormonal adecuada (20). En perros, se ha observado que el volumen inmediato de distribución de Sr en hueso (o el número de sus sitios de unión disponibles) disminuye al aumentar los niveles plasmáticos de PTH (11). La administración de tirocalcitonina de cerdo a perros normales y tiroparatiroidectomizados no provoca variaciones en la retención de Sr^{85} (3).

Con objeto de estudiar el posible papel funcional de las paratiroides, se analizan los efectos de la tiroparatiroidectomía y de las variaciones hormonales (PTH y CT) sobre la concentración plasmática de Sr.

Material y Métodos

Se utilizan ratas Wistar, machos y hembras, de 250 ± 30 g, mantenidas a temperatura ambiente de 20°C y con un ritmo luz-oscuridad de 12 horas. Los animales fueron agrupados de acuerdo con el siguiente esquema:

Efecto de la tiroparatiroidectomía (TPTX). — 1) Ratras TPTX ($n = 10$) a las que previamente se administró 2.000 ppm de Sr (SrCl_2) en el agua de bebida, desde 20 días antes de la TPTX. La extracción de sangre se llevó a cabo antes de la intervención quirúrgica, a las 24 horas, y a los 3, 5 y 7 días de la misma.

2) Ratras TPTX ($n = 30$) a las que se administró Sr tras la intervención quirúrgica. A los 14 días de la operación se inició un tratamiento hormonal combinado, distribuyendo los animales en tres subgrupos ($n = 10$): a) PTH + CT; b) PTH + T_4 ; y c) CT + T_4 . A los 14 días de iniciarse el tratamiento hormonal (28 después de la TPTX) las ratras fueron suplementadas con Sr durante otros 14 días a igual concentración y vía de administración que las del grupo anterior. A la mitad y al final de

cada uno de los períodos de 14 días se extrajo sangre de la vena de la cola. La última extracción se realizó por punción cardíaca.

Efecto de la administración y supresión hormonal. — Se utilizaron cuatro grupos de animales: 1) ratras control, 2) ratras suplementadas con la misma dosis de Sr y vía de administración que en el apartado anterior, 3) ratras TPTX recibiendo una dieta normal, y 4) ratras TPTX suplementadas con Sr.

Los grupos 1 y 2 fueron divididos en 4 subgrupos ($n = 9$ cada uno): a) ratras tratadas con solución salina fisiológica, b) con PTH, c) con CT y d) con T_4 . Los grupos 3 y 4 se dividieron también en 4 subgrupos ($n = 9$): a) ratras TPTX tratadas con solución salina fisiológica, b) tratadas con PTH y CT; c) con PTH y T_4 ; y d) con CT y T_4 .

La administración de la solución salina fisiológica y de las soluciones hormonales se realizó, en todos los casos, durante 3 días y por vía s.c. Las dosis hormonales y ritmo de tratamiento, similares en todos los grupos, fueron las siguientes: PTH (Hormone Chemie), una dosis diaria de 0,3 U (USP)/100 g; CT (Armour), una dosis de 90 mU (MRC - Medical Research Council Unit)/100 g, dos veces al día y T_4 (Henning Berlin), a dosis de $30 \mu\text{g}/100$ g, una vez cada 2 días.

Al final de los respectivos tratamientos, se extrajo sangre por punción cardíaca.

La condición para formar parte de los grupos de animales TPTX fue que a las 24 horas de la operación las ratras presentasen concentraciones plasmáticas de Ca inferiores a 1,75 mM (2, 17).

Las concentraciones plasmáticas de Ca, Mg y Sr en las diferentes muestras se determinaron mediante espectrofotometría de absorción atómica (Perkin Elmer-272), y las de Pi por colorimetría en un autoanalizador centrífugo (Gemini).

El tratamiento estadístico de los resultados, comparación de medias, se efectuó mediante la t de Student.

Resultados

Efecto de la TPTX. — Los resultados correspondientes al primer grupo experimental, administración de Sr previa a la TPTX, muestran un descenso significativo ($p \leq 0,01$) de la calcemia, a las 24 horas de realizarse la TPTX, que continúa progresivamente, aunque con menor intensidad, hasta el final del experimento. Con el Mg ocurre algo similar. La concentración plasmática de Pi aumenta significativamente ($p \leq 0,05$) a las 24 horas de la TPTX, lo que continúa hasta el final del experimento (fig. 1).

La concentración plasmática de Sr desciende significativamente ($p \leq 0,01$) a las 24 horas de la TPTX, aumentando posteriormente sin alcanzar, a los 7 días, las tasas previas a la intervención.

Los resultados correspondientes al segundo grupo experimental (fig. 2) indican que la concentración plasmática de Ca desciende progresivamente, hasta los 14 días de la TPTX, y que la de Mg disminuye al máximo a los 7 días. El Pi plasmático incrementa progresivamente, obteniéndose los valores más altos a los 14 días de la TPTX. A los 7 días del experimento los valores obtenidos para Ca, Mg y Pi fueron similares a los de las ratas suplementadas con Sr previamente a la TPTX (fig. 1).

Con los tratamientos hormonales (subgrupos a, b y c) se produce un ascenso significativo ($p \leq 0,01$) en la concentración de Ca y Mg en todos los casos; siendo la más importante la conseguida con la combinación PTH + T_4 (subgrupo a), a los 14 días del tratamiento. La fosfatemia desciende hasta valores próximos a la normalidad, siendo asimismo los más cercanos los conseguidos con el tratamiento de PTH + T_4 (fig. 2).

La suplementación con Sr, a los 14 días del tratamiento hormonal produce un descenso en la concentración plasmática de Ca y Mg en todos los subgrupos, siendo el más importante en el subgrupo b (CT

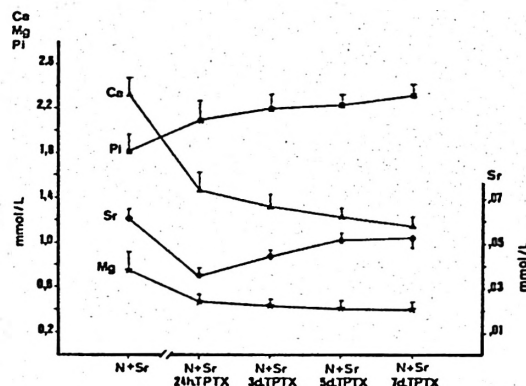


Fig. 1. Concentraciones plasmáticas (media $\pm$ DE) de Ca, Mg, Pi y Sr en ratas normales suplementadas con Sr antes y en distintos periodos después de la TPTX ($n = 10$).

+ T_4) tras 14 días de suplementación con Sr. Respecto al Pi se producen distintas modificaciones según los subgrupos: con el tratamiento de PTH + T_4 no se observan variaciones a los 14 días del inicio de la administración de Sr; con CT + T_4 aumenta significativamente ($p \leq 0,01$) la fosfatemia y con PTH + CT disminuye ($p \leq 0,01$). El tratamiento hormonal provoca un incremento no significativo en las concentraciones plasmáticas de Sr en los diferentes subgrupos (fig. 2).

Efecto de la administración y supresión hormonal. — El Ca plasmático de ratas normales (grupo 1) y suplementadas con Sr (grupo 2) aumenta por administración de PTH ($p \leq 0,05$) y disminuye por la de CT y T_4 ($p \leq 0,01$). El Mg no varía después de la administración de PTH; sin embargo, disminuye con el tratamiento de CT y T_4 ($p \leq 0,01$) y $p \leq 0,05$, respectivamente). El Pi no presenta diferencias significativas después de los diferentes tratamientos hormonales, debido a la elevada dispersión existente entre los grupos. Finalmente la CT y la T_4 provoca descensos significativos ($p \leq 0,01$ y $p \leq 0,05$, res-

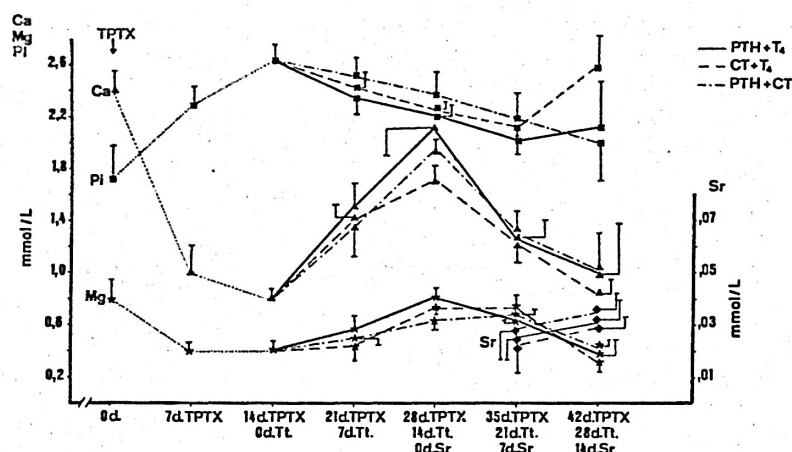


Fig. 2. Concentraciones plasmáticas (media $\pm$ DE) de Ca, Mg, Pi y Sr en ratas ($n = 30$) a los 7 y 14 días de la TPTX, tras posterior tratamiento con combinaciones hormonales (a los 7 y 14 días del inicio) y con suplementación de Sr (21 y 28 días del comienzo del tratamiento hormonal).

pectivamente) en las concentraciones plasmáticas de Sr.

La figura 3 muestra las concentraciones plasmáticas de Ca, Mg y Pi en ratas TPTX suplementadas con Sr después de trata-

mientos hormonales combinados (hiposecreción hormonal). El tratamiento con PTH + CT (déficit de T₄), PTH + T₄ (déficit de CT) y CT + T₄ (déficit de PTH) incrementa significativamente ($p \leq 0,01$) las concentraciones plasmáticas de Ca, Mg y Sr (excepto el CT + T₄ para el Sr). Los niveles de Pi no se modifican significativamente.

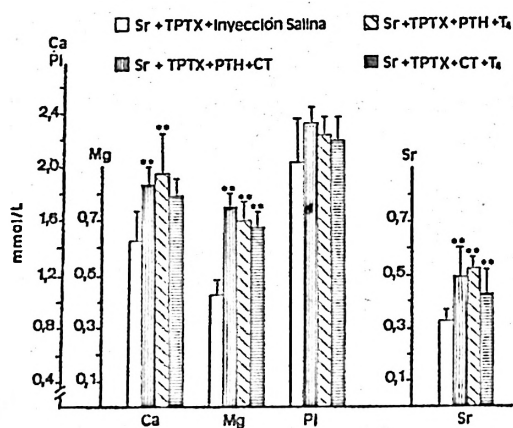


Fig. 3. Concentraciones plasmáticas (media $\pm$ DE) de Ca, Mg, Pi y Sr en ratas TPTX suplementadas con Sr después de la combinación de tratamientos hormonales ($n = 9$ en cada subgrupo). *** $p \leq 0,01$ con respecto al subgrupo tratado con solución salina fisiológica.

Discusión

Los cambios obtenidos en los niveles plasmáticos de Ca, Mg y Pi tras TPTX se corresponden con los obtenidos por otros autores (1, 16, 17, 23), y se atribuyen a la supresión de las hormonas reguladoras del metabolismo fosfocálcico. Algo similar a lo que ocurre con el Ca y Mg, a las 24 horas de la TPTX, tiene lugar con los valores de Sr, cuyo incremento plasmático a partir de las 24 horas, puede ser atribuido a su administración continuada. Conviene señalar que ratas TPTX alimentadas con una dieta con un 0,6 % de Ca y un 0,6 % de Pi muestran cambios no sólo en los va-

lores sanguíneos de Ca (hipocalcemia) y Pi (hiperfosfatemia) sino también de la estructura ósea (23); en cambio, cuando se ha variado la concentración de estos elementos en la dieta (1,2 % de Ca y 0,55 % de Pi) han tendido a normalizarse sus valores sanguíneos, así como el resto de parámetros óseos, con excepción de la maduración del osteoide y del frente de mineralización (17, 23). De esta forma, en general, el comportamiento del Sr tras la TPTX parece ser similar al del Ca, lo que permite concluir que probablemente estén involucradas las hormonas reguladoras del metabolismo fosfocálcico en el control de este mineral.

Llama asimismo la atención el hecho de que la administración de Sr a ratas TPTX haga ineficaz el tratamiento hormonal (fig. 2). Parece que la administración de Sr no mejora la recuperación de las concentraciones plasmáticas de los alcalino-térreos cuando se está administrando tratamiento de combinaciones hormonales. Estos resultados podrían interpretarse a partir del trabajo de LEMON *et al.* (11), quienes pusieron de manifiesto que la PTH afectaba el componente rápido de intercambio de Ca en el hueso y así, al incrementarse los niveles de PTH, descende el volumen inmediato de distribución de Sr en hueso (o el número de sitios de unión para el Sr), lo que, en consecuencia, provoca que sea este el elemento movilizado, mientras que el Ca queda retenido o se moviliza en mucha menor extensión. Otra posibilidad se basa en que la administración de Sr origine que el sistema óseo sea un blanco ineficaz para las hormonas reguladoras del metabolismo fosfocálcico. A este respecto, MATSUMOTO (15) mostró que la suplementación de Sr a ratas normales producía una inhibición del crecimiento longitudinal y de la osificación endocondral por una acción inhibitoria de la maduración de los condroblastos.

La administración de Sr tanto a ratas normales como a TPTX, no provoca alteraciones en las concentraciones plasmá-

ticas de los elementos analizados. Estos resultados son similares a los referidos por otros autores (18, 19), en ratas normales tratadas con una suplementación de Sr en la dieta o agua de bebida, utilizando un amplio rango de dosis, entre las que se incluyen las utilizadas en este trabajo.

Los excesos y déficits de CT (ratas TPTX tratadas con PTH + T_4) originan las variaciones plasmáticas más consistentes en la concentración de Sr, lo que sugiere que esta hormona pueda intervenir en su regulación.

CHAUSMER *et al.* (4) mostraron la existencia de una acción específica de la CT sobre la distribución del Zn, contraria a la ejercida en la distribución del Ca, disminuyendo los niveles de Zn en diferentes órganos —timo, testículo— (5, 14), por lo que se podría sugerir que las variaciones del Sr plasmático tras la administración de CT podrían ser debidas al depósito de este elemento en hueso y riñón, como ocurre con el Ca. Por contra, EKELAND *et al.* (8, 9) en ratas sometidas a tratamientos prolongados con CT de salmón señalaron que después de 30 días había un descenso en los depósitos de Sr^{85} en las fracturas óseas (este estudio ha sido sólo de 3 días).

Tanto los excesos como los déficits de PTH (ratas TPTX tratadas con CT + T_4) producen incrementos significativos en las concentraciones plasmáticas de Sr, lo que sugiere el papel inespecífico de la PTH en la regulación del metabolismo del Sr. Los incrementos encontrados tras la administración de PTH pueden deberse al descenso en el volumen inmediato de distribución (o de los sitios de unión) del Sr en el hueso conforme aumentan los niveles de esta hormona (11). En cambio, los incrementos encontrados con la deficiencia de PTH podrían atribuirse a un mecanismo renal ahorrador de Ca. En este sentido, WALSER y ROBINSON (22) describieron la existencia de un mecanismo de eliminación común para varios metales que implicaría un único transportador tubular. CHAUSMER *et al.* (4, 5) determinaron que

contrariamente a la CT, la PTH producía efectos similares en los patrones de distribución de Ca y Zn lo que les hizo sugerir que el transporte de los elementos divalentes a los tejidos, mediado por la PTH, es inespecífico.

Ante la posibilidad de una regulación hormonal compartida para diferentes micronutrientes (Zn y Sr entre ellos) debe indicarse la posibilidad de que existan peculiaridades propias para cada uno de ellos. en el caso del Sr, los niveles plasmáticos de Ca podrían participar en su regulación (7).

El tratamiento con T₄ provoca descensos significativos en las concentraciones plasmáticas de Sr. Otros estudios (6) mostraron incrementos en la cantidad de Sr en hígado y músculo, así como en la relación tibia/plasma de Sr⁸⁵ en pacientes hipertiroides y descensos en la concentración plasmática de este elemento en animales TPTX tratados con T₄. Estos hechos, así como los aumentados intercambios de Sr provocados por la hormona tiroidea (6) podrían explicar los descensos encontrados en la concentración plasmática de Sr, tras la administración de esta hormona.

En conclusión, la CT parece ser la hormona que provoca efectos más importantes y consistentes en las concentraciones plasmáticas de Sr.

Resumen

Se estudia el efecto de la tiroparatiroidectomía (TPTX) sobre las concentraciones plasmáticas de Sr en ratas que previamente han sido suplementadas con dicho elemento, así como el efecto del mismo sobre el tratamiento con combinaciones hormonales de ratas TPTX y, finalmente, el que presenta el exceso o déficit hormonal de las hormonas reguladoras del metabolismo fosfocálcico: parathormona (PTH) y calcitonina (CT). A las 24 horas de la TPTX el Sr plasmático muestra un modelo similar al del Ca y Mg y contrario al del Pi. Posteriormente, evolucionan de forma diferente, incrementando sus concentraciones, probablemente debido al mantenimiento de la suplementación del Sr. La administración de este elemento a ratas TPTX y tratadas con una combinación de dos

de las hormonas siguientes: PTH, CT y T₄ contrarresta el efecto hormonal sobre la recuperación de la concentración plasmática de los elementos estudiados. Tanto el exceso como el déficit de PTH provoca incrementos plasmáticos de Sr; el exceso de CT disminuye el Sr plasmático, mientras que el déficit lo incrementa. La administración de T₄ reproduce los efectos de la CT, aunque resultan menores. Estos resultados permiten concluir que la CT parece ser la hormona que más claramente regula las concentraciones plasmáticas de Sr.

Palabras clave: Tiroparatiroidectomía, PTH, CT, T₄, Ca, Mg, Pi.

Bibliografía

1. Bell, N. H. y Stern, P. H.: *Am. J. Physiol.*, 218, 64-68, 1970.
2. Boris, A., Hurley, J. F. y Trmal, T.: *J. Nutr.*, 110, 2291-2296, 1980.
3. Care, A. D., Bates, R. F. L., Swaminathan, R., Scanes, C. G., Peacock, M., Mawer, E. B., Taylor, C. M. DeLuca, H. F., Tomlinson, S. y O'Riordan, J. C. H.: In «Proceedings of the fifth Parathyroid Conference» (Talmage, R. V., Owen, M. y Parsons, J. A., eds.). Elsevier, Nueva York, 1975, p. 100.
4. Chausmer, A. B., Stevens, M. D. y Zears, R.: *Metabolism*, 29, 617-623, 1980.
5. Chausmer, A. B., Weiss, P. y Wallach, S.: *Endocrinology*, 77, 1151-1154, 1965.
6. Cherny, S. N., Chausmer, A. B., Bellavia, J. V. y Vallach, S.: *Endocrinology*, 86, 1337-1346, 1969.
7. Comar, C. L.: In «Strontium metabolism». (Leniham, J. M. A., Loutit, J. F. y Martin, J. H., eds.). Academic Press, Nueva York, 1967, pp. 17-31.
8. Ekeland, A., Myhre, L. y Underdal, T.: *Acta Orthop. Scand*, 54, 462-469, 1983.
9. Ekeland, A. y Underdal, T.: *Acta Orthop. Scand.*, 54, 470-478, 1983.
10. Knizhnikov, V. A. y Burgryshev, P. F.: *Gig. Sanit.*, 28, 19-25, 1963.
11. Lemon, G. J., Bassingthwaite, J. B. y Kelly, P. J.: *Am. J. Physiol.*, 242, E146-E153, 1982.
12. McDonald, N. S., Noyes, P. y Lorick, P. C.: *Am. J. Physiol.*, 188, 131-137, 1957.
13. Malkina, R. M.: *Radiobiologiya URSS*, 8, 693-699, 1968.
14. Marx S. J. y Aurbach, G. D.: *Endocrinology*, 97, 448-453, 1975.

15. Matsumoto, A.: *Japan J. Pharmacol.*, 26, 675-681, 1976.
16. Peng, T. CH. y Garner, S. C.: *Endocrinology*, 104, 1624, 1979.
17. Rader, J. I., Howard, G. A., Feist, E., Turner, R. T. y Bayling, D. J.: *Calcif. Tissue Int.*, 29, 21-26, 1979.
18. Skoryna, S. C. y Fuskova, M.: In «Handbook of stable strontium». (Skoryna, S. C., ed.). Plenum Press, Nueva York, 1981, pp. 593-617.
19. Soteras, F.: En «Efecto del estroncio estable sobre las isoenzimas de la fosfatasa alcalina». Tesis Doctoral. Facultad de Medicina. Universidad de Zaragoza, 1983.
20. Spencer, H., Lewin, I. y Samachson, J.: In «Strontium metabolism». (Leniham, J. M. A., Loutit, J. F. y Martin, J. H., eds.). Academic Press, Nueva York, 1967, pp. 111-129.
21. Spencer, H., Li, M., Samachson, J. y Laszlo, D.: *Metabolism*, 9, 916-925, 1960.
22. Walser, M. y Robinson, B. H. B.: *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, 111, 20, 1962.
23. Wergedal, J. E., Stauffer, M., Baylink, D. J. y Rich, C.: *J. Clin. Invest.*, 52, 1052-1058, 1973.

