

Efecto de la bulbectomía olfatoria sobre los niveles plasmáticos de glucosa, lípidos y corticosterona en la rata

P. Montilla, A. Varo y M. C. Muñoz

Departamento de Bioquímica
Facultad de Medicina
Universidad de Córdoba (España)

(Recibido el 7 de marzo de 1983)

P. MONTILLA, A. VARO and M. C. MUÑOZ. *Effect of Olfactory Bulbectomy on the Plasmatic Levels of Glucose, Lipids and Corticosterone in the Rat.* Rev. esp. Fisiol., 40, 47-52. 1984.

The effect of bilateral olfactory bulbs removal on the peripheral glucose, lipids and corticosterone levels has been studied in Wistar male rats.

After 30 days of the olfactory bulbectomy there was found: an increase in the basal values of plasmatic glucose, a significant increase in peripheral levels of the free fatty acids, and a notorius decrease in plasmatic corticosterone at 9 a.m.

Other biochemical parameters, such as free glycerol, triglycerides and phospholipids, went unaltered.

These after bulbectomy variations, especially the increase in free fatty acids, are discussed in relation to a possible role of the olfactory bulbs on the nutritional, endocrine and nervous factors, which are closely related to the mechanisms involved in the regulation of cellular lypolisis.

Key words: Olfactory bulbectomy, Glucose, Lipids, Corticosterone levels.

La extirpación bilateral de los bulbos olfatorios, además del déficit sensorial primario, determina en diversas especies animales cambios de la conducta y alteraciones de ciertas funciones endocrinas y metabólicas (1).

Respecto al comportamiento se ha descrito un cuadro de afectación global y de actuación permanente caracterizado por irritabilidad e hiperactividad (7, 8, 10), y en un sentido más restringido cambios de

la conducta sexual (4, 19, 27), agresiva (2, 5), alimentaria (15, 16) y de memoria-aprendizaje (23, 24).

En relación con las alteraciones endocrinas y metabólicas ocurridas tras la bulbectomía se han descrito en relación con la sensibilidad y respuesta a la administración de estrógenos (31, 32), con el ciclo ovárico (33), con la función del eje hipotalámico-hipófiso-adrenal (6, 8, 13, 17-19) y con el grado de tolerancia a los

glúcidos y de sensibilidad a la insulina exógena (21).

Las alteraciones citadas, y en especial las que hacen referencia a la tolerancia de los glúcidos y de sensibilidad insulínica como los trastornos del eje hipofisoadrenal tras bulbectomía, han motivado la realización del presente trabajo, el cual tiene como principal objetivo explorar la posible participación de los bulbos olfatorios en la homeostasis de la glucosa y de los lípidos séricos. Simultáneamente han sido valorados los niveles plasmáticos de corticosterona, con una doble intención: *a)* La de establecer una posible vía explicativa a eventuales cambios en la glucosa y el espectro lipídico, y *b)* Precisar la respuesta del eje hipofiso-adrenal a la bulbectomía olfatoria, aspecto bastante controvertido según los datos suministrados hasta el presente (6, 8, 13, 14, 18-20).

Material y métodos

Se utilizan ratas Wistar machos adultas de un peso medio de 400 g. Durante el curso experimental todos los grupos de animales se sometieron a condiciones reguladas de temperatura (23° C), iluminación (14 h de luz/10 de oscuridad), alimentación y agua *ad libitum*.

Grupos experimentales. Los animales se distribuyeron en los grupos siguientes: *a)* intactos; *b)* falsamente lesionados, y *c)* bulbectomizados bilateralmente. El número de animales que constituyó cada grupo se indica en la tabla de resultados.

Dieta. Debido a la naturaleza de este tipo de investigación fue controlado diariamente el consumo de alimento en cada grupo experimental. La comida se suministró en forma de gránulos (Purina), cuyo contenido en principios inmediatos, minerales y vitaminas, es el adecuado a las necesidades de esta especie animal.

Bulbectomía. Se realizó por aspiración de los bulbos olfatorios después de haber resecado el hueso frontal. Al grupo de lesionados en blanco solamente les fueron practicadas varias incisiones en el citado hueso.

Determinaciones bioquímicas. Pasados 30 días de la bulbectomía se sometió a los animales a un ayuno de 12 horas por retirada del alimento tras las que se extrajeron muestras sanguíneas para la determinación de glucosa, lípidos y corticosterona. La hora de extracción fue a las 9 a.m. Los grupos controles fueron exanguinados en idénticas condiciones. Glucosa (3), glicerol (12), triglicéridos (28) y fosfolípidos (29) fueron estimados por técnicas enzimáticas. Los ácidos grasos libres se determinaron según la técnica descrita por DUNCOMBE (11). La corticosterona se midió, en muestras dobles, por método fluorimétrico (34).

Control bulbectomía. En la autopsia, tras descubrimiento de la cavidad nasal, se inspeccionó la presencia o no de bulbos olfatorios, o de sus restos. En este trabajo sólo han sido consignados los que tras examen mostraron su total ausencia.

Resultados

Después de 30 días de efectuada la bulbectomía olfatoria se produjeron como cambios más significativos los siguientes: Elevación de los niveles glucémicos, respecto a los controles. Marcada y significativa elevación de los ácidos grasos libres, y descenso significativo de los valores 9 a.m. de corticosterona plasmática. El resto de los parámetros no fueron modificados por la extirpación de los bulbos (tabla I).

En relación con el consumo de alimento ha de señalarse que los animales bulbectomizados mostraron una conducta hiperfágica, especialmente durante la primera semana, que se mantuvo con

Tabla I. Efecto de la bulbectomía olfatoria sobre los niveles periféricos de glucosa, ácidos grasos libres, glicerol libre, triglicéridos, fosfolípidos y corticosterona después de 30 días de realizada la extirpación. Media \pm Error estándar. Número de animales: entre paréntesis. Los valores de p están referidos a la comparación con el grupo de intactos: a) $p < 0,05$; b) $p < 0,01$. Los demás valores fueron no significativos.

	Intactos (10)	Lesión blanco (8)	Bulbectomía bilateral (12)
Glucosa (mg/dl)	91,46 \pm 7,65	95,07 \pm 6,64	115,43 \pm 9,01 ^a
AGNE (mg/dl)	9,35 \pm 0,60	8,81 \pm 0,57	12,95 \pm 1,04 ^b
Glicerol libre (mg/dl)	2,98 \pm 0,16	2,57 \pm 0,24	3,01 \pm 0,32
Triglicéridos (mg/dl)	76,92 \pm 5,65	81,46 \pm 3,95	73,84 \pm 4,63
Fosfolípidos (mg/dl)	127,23 \pm 10,45	130,11 \pm 12,55	136,34 \pm 11,55
Corticosterona (μ g/dl)	26,33 \pm 2,87	29,55 \pm 3,28	17,45 \pm 1,32 ^b

menor intensidad hasta el momento del sacrificio. Tal conducta también se observó en los falsamente lesionados, aunque de permanencia e intensidad mucho menor. El consumo de alimento, globalmente considerado, fue casi del 30 % superior en el grupo de lesionados que en el de controles intactos. El consumo de los lesionados en blanco no superó el 10 % respecto a los intactos, siendo este aumento correspondiente al mayor consumo presentado por este grupo en la fase inicial del experimento.

Discusión

Según estos resultados, la bulbectomía olfatoria determina como cambio más importante en el espectro lipídico una elevación significativa de los ácidos grasos no esterificados (AGNE). Este efecto sugiere la existencia de una actividad lipolítica incrementada y de una lipomovilización de los AGNE desde los depósitos grasos hacia la periferia.

En la movilización de los depósitos grasos intervienen fundamentalmente tres factores: alimentarios, hormonales y nerviosos (9, 30).

En relación con los factores nutricionales, es sin duda la cantidad de glucosa

disponible al tejido graso el principal factor de regulación. Si ésta es escasa, se produce un incremento de AGNE, mientras que si es elevada acontece una disminución de la movilización con aumento de glicerol consecutivo a una elevada reesterificación (9). Extrapolando dichos conceptos a esta experiencia, debe ser descartado el factor «escasez de glucosa», dado que los valores de glucosa periférica son altos después de la bulbectomía. Tampoco pueden ser invocados factores perturbadores en relación con la ingesta y la dieta, ya que el alimento fue suministrado *ad libitum* y además, los animales bulbectomizados mostraron mayor consumo. De la misma manera se ha de desestimar el efecto de un aporte excesivo de glucosa al tejido adiposo, ya que los niveles de glicerol no experimentaron cambios.

Respecto a los factores hormonales es de sobra conocido el efecto lipolítico, vía AMP-cíclico de las hormonas STH, ACTH, TSH, T₃, T₄, glucocorticoides, insulina y glucagón (30). La elevación de los AGNE, bien pudiera estar mediada por los efectos de la bulbectomía sobre la secreción de alguna o de varias de estas hormonas. En principio, de acuerdo con los resultados obtenidos, ha de descartarse la participación de los glucocorticoi-

des, dado los niveles descendidos de corticosterona. Dato además poco coherente con la elevación de la glucemia, que no puede ser explicada a partir del efecto neoglucogénico de los esteroides adrenales. Es muy posible que el incremento de AGNE y de la glucemia en el animal lesionado pueda explicarse en relación con otras hormonas. En el pollo, la extirpación quirúrgica de los bulbos produce aumentos de la actividad tireotrófica y somatotrófica, demostradas por el incremento de las células adenohipofisarias correspondientes y la de los folículos tiroideos (25, 26). Estos mismos autores refieren otras alteraciones indicativas de una hiperactividad tiroidea, tales como aumento del consumo de oxígeno e hiperfagia, pareciendo esta última mediada por los núcleos mediobasales del hipotálamo en ausencia de influjos olfatorios, pues la bulbectomía no se sigue de estas manifestaciones si previamente son destruidos los núcleos hipotalámicos, como tampoco modifica el síndrome de obesidad producido por la lesión de estos núcleos (25).

Queda por considerar el factor nervioso. En el animal bulbectomizado es observable una hiperactividad, manifestación que junto con la hiperfagia han de estar mediadas por factores humorales que se traducen en una hiperactividad simpática a nivel periférico, lo que a su vez condiciona los efectos de los otros factores comentados y la puesta en marcha de los procesos de glucogenólisis y lipólisis capaces de explicar el incremento de los AGNE y de la glucemia.

Los resultados de este estudio no son coherentes con los referidos por otros investigadores que encuentran un descenso significativo de la glucemia sin modificación de los AGNE entre los 30 y 120 días que siguen a la bulbectomía (22). Sin embargo, si es consistente con el descenso de corticosterona referido por estos autores en esta publicación como en otras de este mismo grupo investigador (17, 18,

20), y opuesta a los que postulan que la bulbectomía olfatoria condiciona una elevación de la secreción de corticosterona en condiciones normales y en el *stress* (5-7).

Finalizando, la bulbectomía después de 30 días produce una elevación significativa de AGNE, expresión de una actividad lipolítica incrementada, que a tenor de los datos suministrados no puede ser explicada por el factor glucosa ni por la secreción aumentada de glucocorticoides, debiendo ser investigada la posible participación de hormonas lipolíticas, especialmente TSH y STH o de catecolaminas, en el determinismo de este efecto sobre los AGNE presente en el animal bulbectomizado.

Resumen

En ratas Wistar macho se estudia el efecto de la extirpación bilateral de los bulbos olfatorios sobre los niveles periféricos de glucosa, lípidos y corticosterona.

Después de 30 días de verificada la bulbectomía se producen los cambios siguientes: Incremento de los valores basales de glucosa; marcado incremento de los ácidos grasos no esterificados (AGNE), y descenso manifiesto de la corticosterona.

Otros parámetros analizados como glicerol, triglicéridos y fosfolípidos no experimentan cambios. Los cambios ocurridos tras bulbectomía olfatoria, especialmente el incremento de AGNE, se discuten en relación con el posible papel de los bulbos olfatorios sobre los factores nutricionales, endocrinos y nerviosos que regulan los mecanismos de lipólisis celular.

Bibliografía

1. ALBERTS, J. R.: *Physiol. Behav.*, 12, 657-670, 1972.
2. ALBERTS, J. R. y FRIEDMANN, N. I.: *Nature*, 238, 454-455, 1972.
3. BERGMAYER, H. U., GAWEHM, K. y GRASS.,

- M.: *En «Methoden der Enzymatischen Analyse»* (BERGMEYER, H. U., ed.). Verlag Chemie, Weinheim, 1970, pp. 416-421.
4. BETELEVA, T. G. y NOVAKOMA, I. A.: *Pavlov J. Higher Nerv. Activ.*, **11**, 547-555, 1961.
 5. BEVAN, T. E.: Doctoral Dissertation. Princeton University, 1973.
 6. CAIRNCROSS, K. D., COX, B., FORSTER, C. y VREN, A. F.: *Psiconeuroendocrinology*, **4**, 253-272, 1979.
 7. CAIRNCROSS, K. D., VREN, A. F., COX, B. y SCHNEIDENH, H.: *Physiol. Behav.*, **19**, 485-487, 1977.
 8. CAIRNCROSS, K. D., VREN, A. F., FORSTER, C. y COX, B.: *Rev. Pharmacol. Biochem. Behav.*, **10**, 355-359, 1979.
 9. COLEMAN, J. E.: *En «Metabolic control and disease»* (BONDY, P. K. y ROSEMBERG, L. E. eds.). Saunder Co. Filadelfia, 1980, pp. 161-274.
 10. DOUGLAS, R. J., ISAACSON, R. I. y MOSS, R. L.: *Physiol. Behav.*, **4**, 379-381, 1969.
 11. DUNCOMBE, W. G.: *Clin. Chim. Acta*, **9**, 122-125, 1964.
 12. HOHORST, H. J.: *En «Methoden der Enzymatischen Analyse»* (BERGMEYER, H. U., ed.). Verlag Chemie, Weinheim, 1970, pp. 1379-1386.
 13. HULL, E. M., L'HOMEDIEU, G., KASTANIOTIS, C. y FRANZ, J. R.: *Physiol. Behav.*, **22**, 417-421, 1979.
 14. KING, M. G. y CAIRNCROSS, K. D.: *Pharmacol. Biochem. Behav.*, **2**, 347-353, 1974.
 15. LARUE, C. y LE MAGNE, J.: *Physiol. Behav.*, **5**, 509-513, 1970.
 16. LARUE, C. y LE MAGNE, J.: *Physiol. Behav.*, **9**, 817-821, 1972.
 17. LOYBER, Y., PALMA, J. A. y PERASSI, N. I.: *Experientia* (Basilea), **26**, 623-624, 1970.
 18. LOYBER, Y., PERASSI, N. I. y LEQUONA, F. A.: *Physiol. Behav.*, **17**, 153-154, 1976.
 19. MENENDEZ-PATTERSON, A., FERNÁNDEZ, S., FLORES, J. y MARIN, B.: *Reproducción*, **6**, 159-166, 1982.
 20. PALMA, J. A., PERASSI, N. I. y LOYBER, Y.: *Life Sci.*, **10**, 909-918, 1971.
 21. PERASSI, N. I., LOYBER, Y. y PALMA, J. A.: *Neuroendocrinology*, **9**, 83-89, 1972.
 22. PERASSI, N. I., PERALTA, M. E. y LOYBER, Y.: *Archiv. Int. Physiol. Biochem.*, **83**, 855-862, 1975.
 23. PHILLIPS, D. S.: *Physiol. Behav.*, **5**, 13-15, 1970.
 24. PHILLIPS, D. S.: *Physiol. Behav.*, **7**, 535-537, 1971.
 25. ROBIZON, B., SNAPIR, N. y PEREK, M.: *Brain Res. Bull.*, **2**, 263-271, 1977.
 26. ROBIZON, B., SNAPIR, N. y PEREK, M.: *Brain Res. Bull.*, **2**, 465-473, 1977.
 27. ROWE, F. A. y EDWARD, D. A.: *Physiol. Behav.*, **8**, 37-41, 1972.
 28. SCHESSLER, G. y NUSSEL, E.: *Arb. Soz. Präv. Med.*, **10**, 25-29, 1975.
 29. TAYAMA, M., ITOH, S., NAGASAKI, T. y TANIMIZU, I.: *Clin. Chim. Acta*, **79**, 93-98, 1977.
 30. TEPPERMAN, J.: «Fisiología endocrina y metabólica». 2.^a edic. Interamericana S. A. México, 1970.
 31. THOMPSON, M. L. y EDWARD, D. A.: *Physiol. Behav.*, **8**, 1141-1146, 1972.
 32. TYLER, J. L. y GORSKY, R. A.: *Physiol. Behav.*, **24**, 593-600, 1980.
 33. VANDENBERGH, J. G.: *Physiol. Behav.*, **10**, 257-261, 1973.
 34. ZENKER, N. y BESTEINS, D. E.: *J. Biol. Chem.*, **231**, 695-701, 1958.

