

## Influencia del cortisol sobre algunos parámetros típicos de malnutrición proteica en ratas

R. M. Ortega \*, J. L. Rey de Viñas y G. Varela

Departamento de Fisiología Animal  
Facultad de Farmacia  
Madrid - 3

(Recibido el 4 de febrero de 1980)

R. M. ORTEGA, J. L. REY DE VIÑAS and G. VARELA. *Cortisol Influence on Some Typical Parameters of Protein Malnutrition in Rats*. Rev. esp. Fisiol., 37, 303-308, 1981.

A daily v.s. dose of cortisol administered to rats, induces certain metabolic modifications, which after using the «pair-fed» system have been proven to be at least partially independent of the ingesta decrease originated by cortisol.

Both cortisol treatment and experimental proteic malnutrition, originate a decrease in corporal weight, a lessening of the  $\gamma$ -globulines plasmatic fraction, and an elimination increase in total nitrogen, protein, creatine and creatinine in urine. Cortisol treatment determines an increase in blood red cells number, as well as an increase in total serum proteins, especially albumine, without provoking a lessening in the  $\beta$ -globulines fraction, as happens in cases of proteic malnutrition.

En casos de malnutrición proteica se pone en marcha una serie de mecanismos o modificaciones metabólicas encaminadas a adaptar al animal a la nueva situación y a aprovechar al máximo la proteína de la que se disponga. Una de las modificaciones que se produce es un aumento de glucocorticoides en plasma (9, 13, 16, 24), así como una disminución en la insulina plasmática (16).

El cortisol aumenta el catabolismo proteico en general (15, 19), determinando una pérdida de proteína de la carcasa y un aumento de la proteína hepática (19); también estimula la gluconeogénesis (5).

En animales tratados con cortisol se han observado algunas modificaciones que recuerdan un estado de malnutrición proteico (disminución de peso, ingesta, crecimiento, etc.) (1, 18), por ello, se pretende averiguar hasta qué punto son comparables estas dos situaciones fisiológicas, estudiando una serie de parámetros, cuya determinación sirve de diagnóstico claro de malnutrición.

Puesto que el tratamiento con cortisol determina disminución en la ingesta del animal (1, 17, 18), también resulta interesante determinar si las modificaciones que ocasiona son consecuencia de la disminución de la ingesta o independientes de ella. Con este fin los animales testigo son alimentados *pair-fed* respecto a los tratados.

\* Con una Beca del Plan de Formación de Personal Investigador.

### Material y métodos

Se han empleado 40 ratas de raza Wistar, 20 machos y 20 hembras, seleccionados en el día 20 de su nacimiento, puestas en células individuales de metabolismo y sometidas a un período de adaptación a la jaula y a la dieta de 5 días, a partir de los cuales comienza el período experimental que dura en total 25 días.

*Tratamiento de los animales.* Durante los 25 días de experimento los animales tratados fueron inyectados diariamente, entre las 10 y 11 de la mañana (v.s.), con 0,8 mg/100 g de peso de una emulsión al 0,4 % (P:V) de acetato de hidrocortisona, empleando laurilsulfato sódico como emulgente (al 0,02 %).

Los animales testigo fueron inyectados diariamente (v.s.) con una solución de ClNa al 0,9 %, al objeto de eliminar la influencia del stress.

La dieta fue normal con 10 % de proteínas (caseína + D-L-met) y 4 % de grasa, siendo alimentados los animales tratados *ad libitum* y los animales testigo *pair-fed* respecto a los tratados, al objeto de conseguir que ambos grupos de animales tengan igual ingesta a lo largo de la experiencia.

*Recogida de muestras.* Se alterna la recogida de orina sobre ácido sulfúrico al 5 % (para la determinación de nitrógeno), con la recogida sobre agua destilada, con timol al 5 % en isopropanol como conservador (para la determinación de proteínas, creatina y creatinina urinarias).

Se toman en total cuatro muestras de sangre de la vena marginal del rabo del animal: tres a lo largo del experimento y la última el día del sacrificio.

*Métodos.* La determinación de nitrógeno en orina se realiza por el método de Kjeldahl (20), la de proteínas en plasma y orina siguiendo el método de Lowry *et al.* (14), la de creatina y creatinina me-

dante una modificación hecha por BARTELS y BÖHMER (3) al método de Jaffé, y las fracciones proteicas plasmáticas se determinan por electroforesis sobre acetato de celulosa (6). La determinación cuantitativa de las fracciones se ha realizado densitométricamente utilizando un densitómetro Esaton.

Los resultados obtenidos fueron tratados estadísticamente mediante la prueba de la «t» de Student. El grado de significación se ha establecido al nivel del 0,5 %.

### Resultados

El aumento de peso por rata y día en los animales tratados con cortisol en dosis de 0,8 mg/100 g de peso (v.s.) fue significativamente inferior que el de los animales testigo (tabla I), pese a tener ambos grupos de animales igual ingesta.

Las proteínas plasmáticas (tabla II) son significativamente superiores en los animales tratados con cortisol respecto a los animales testigo, siendo las fracciones proteicas más afectadas la albúmina y las  $\beta$ -globulinas, que son significativamente superiores, y las  $\gamma$ -globulinas, que son significativamente inferiores, en animales tratados.

Por otra parte, el índice hematocrito de los animales tratados es significativamente superior que el de los animales testigo (tabla II).

La eliminación urinaria (tabla III) de nitrógeno es significativamente superior

Tabla I. Variación del peso (g/rata/día), de ratas desde el destete, inyectadas diariamente con acetato de hidrocortisona (0,8 mg/100 g de peso v.s.), a lo largo de un experimento de 25 días.

Valores medios de 10 determinaciones  $\pm$  error estándar.

Sexo	Testigo	Tratados	P
♂	3,02 $\pm$ 0,21	2,27 $\pm$ 0,11	0,0046
♀	2,43 $\pm$ 0,05	1,43 $\pm$ 0,07	0,0001

Tabla II. *Diferencias en las proteínas plasmáticas (g/100 ml), índice hematocrito (%) y fracciones proteicas plasmáticas (g/100 ml) de animales testigo y animales inyectados diariamente con acetato de hidrocortisona (0,8 mg/100 g de peso v.s.).*  
Valores medios  $\pm$  error estándar, de los 10 animales del lote. N.S. = sin diferencia significativa ( $P > 0,05$ ).

Parámetro	Sexo	Testigo	Tratado	P
Proteínas plasmáticas	♂	7,85 $\pm$ 0,40	9,40 $\pm$ 0,31	0,0050
	♀	7,93 $\pm$ 0,23	9,50 $\pm$ 0,30	0,0005
Índice hematocrito	♂	39,90 $\pm$ 0,77	46,70 $\pm$ 0,44	0,0001
	♀	40,50 $\pm$ 1,22	45,60 $\pm$ 0,91	0,0026
Albúmina	♂	3,87 $\pm$ 0,10	4,99 $\pm$ 0,17	0,0001
	♀	4,18 $\pm$ 0,03	5,00 $\pm$ 0,16	0,0001
$\alpha_1$ -globulinas	♂	1,06 $\pm$ 0,04	1,08 $\pm$ 0,07	N.S.
	♀	0,87 $\pm$ 0,03	0,95 $\pm$ 0,04	N.S.
$\alpha_2$ -globulinas	♂	0,56 $\pm$ 0,03	0,59 $\pm$ 0,08	N.S.
	♀	0,64 $\pm$ 0,07	0,68 $\pm$ 0,04	N.S.
$\beta$ -globulinas	♂	1,78 $\pm$ 0,06	2,19 $\pm$ 0,10	0,0032
	♀	1,79 $\pm$ 0,04	2,42 $\pm$ 0,11	0,0001
$\gamma$ -globulinas	♂	0,54 $\pm$ 0,05	0,39 $\pm$ 0,01	0,0076
	♀	0,47 $\pm$ 0,02	0,36 $\pm$ 0,02	0,0018

Tabla III. *Eliminación urinaria de nitrógeno, proteínas, creatina y creatinina (mg/100 g peso/24 h) de animales testigo y animales inyectados diariamente con cortisol (0,8 mg/100 g v.s.).*

Valores medios  $\pm$  error estándar, de los 10 animales del lote. N.S. = sin diferencia significativa ( $P > 0,05$ ).

Parámetro	Sexo	Testigo	Tratado	P
Nitrógeno urinario	♂	61,86 $\pm$ 1,82	83,32 $\pm$ 2,07	0,0001
	♀	69,97 $\pm$ 2,61	97,03 $\pm$ 3,54	0,0001
Proteínas	♂	56,61 $\pm$ 3,37	60,10 $\pm$ 2,26	N.S.
	♀	62,45 $\pm$ 2,91	67,47 $\pm$ 3,69	N.S.
Creatinina	♂	1,77 $\pm$ 0,09	2,04 $\pm$ 0,21	0,0310
	♀	1,79 $\pm$ 0,16	1,59 $\pm$ 0,14	N.S.
Creatina	♂	0,79 $\pm$ 0,04	0,85 $\pm$ 0,04	N.S.
	♀	1,09 $\pm$ 0,07	0,97 $\pm$ 0,05	N.S.
Creatina + creatinina (mg/g músculo)	♂	4,48 $\pm$ 0,37	7,24 $\pm$ 0,46	0,0002
	♀	4,53 $\pm$ 0,16	5,44 $\pm$ 0,30	0,0400

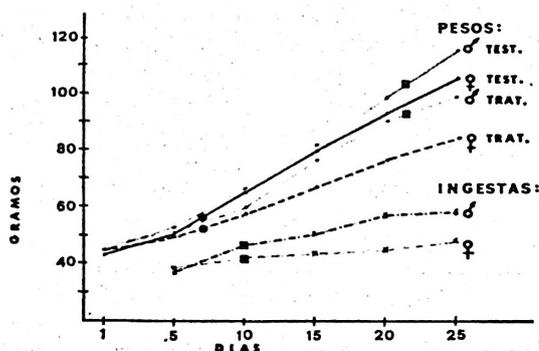


Fig. 1. Variación del peso y la ingesta a lo largo del experimento, de animales testigo y animales inyectados diariamente con acetato de hidrocortisona (0,8 mg/100 g de peso, v.s.). Las diferencias significativas de peso en machos (≡), en hembras (●), y de la ingesta (■).

en los animales tratados, mientras que la eliminación urinaria de proteínas, aunque también incrementada por el tratamiento con cortisol, no llega a alcanzar diferencias significativas con los animales testigo.

La eliminación de creatina y creatinina es superior en los machos tratados, no presentándose diferencias en el caso de las hembras respecto a los animales testigo (tabla III).

### Discusión

El aumento de peso es significativamente inferior en los animales tratados que en los animales testigo (tabla I), lo cual está de acuerdo con la idea de que el cortisol produce una disminución del crecimiento (1, 11, 18). Puesto que los animales testigo están alimentados *pair-fed* respecto a los tratados, y que por tanto ambos grupos de animales tienen igual ingesta a lo largo del experimento, el cortisol determina una disminución de peso independientemente, al menos en parte, de la disminución de ingesta que provoca (1, 17, 18). Pudiendo deberse

esta disminución del crecimiento a acciones catabólicas ejercidas por el cortisol sobre tejidos periféricos, disminución del transporte de aminoácidos (1), etc.

Las hembras tratadas tienen al final del experimento un peso significativamente inferior al de los machos (fig. 1), debido quizás a la mayor disminución de la ingesta en las hembras por efecto del cortisol.

Las proteínas plasmáticas (tabla II) están significativamente elevadas en los animales tratados, por determinar el cortisol un aumento en su producción por el hígado (27), siendo la albúmina la fracción con más acusada diferencia entre animales tratados y no tratados, por estar elevada por acción del cortisol (15) y disminuida por las restricciones en la ingesta de los animales testigo (2, 4, 7, 8).

Las  $\gamma$ -globulinas disminuyen por malnutrición (26), pero mucho más por tratamiento con cortisol, por producir éste atrofia del tejido linfoide y disminución en la producción de cuerpos inmunes por dicho tejido (12).

Las limitaciones en la ingesta de los animales testigo son probablemente las responsables de la disminución de las  $\beta$ -globulinas (7, 26), que son significativamente inferiores respecto a los animales tratados.

El índice hematocrito (tabla II) es significativamente superior en los animales tratados, pues el cortisol aumenta la producción de glóbulos rojos por motivos desconocidos (12), sucediendo lo contrario en animales testigo por tener reducida su ingesta (4).

El nitrógeno eliminado por orina es notablemente superior en los animales tratados (tabla III). Pese a que los animales testigo al tener restricciones en su ingesta, por ser alimentados *pair-fed* respecto a los tratados, tienen una eliminación de nitrógeno superior a lo normal (17), como consecuencia del tratamiento con cortisol se produce una eliminación superior (11, 21) por la gran movilización

de aminoácidos a partir del músculo que, posteriormente, se ven sometidos a procesos catabólicos (17).

La eliminación urinaria de proteínas (tabla III) es superior en los animales tratados, aunque la diferencia con los testigo no llega a ser significativa.

La creatina y creatinina urinarias son superiores en los machos tratados y no presentan diferencias entre hembras tratadas y testigo, probablemente por tener éstas una pequeña masa muscular, ya que si tomamos el músculo gastronemio como índice de la depauperación a la que se ve sometida la masa muscular del animal y se determina la creatina y creatinina eliminadas por orina en mg/g de músculo, se ve que es significativamente superior en los animales tratados con la hormona.

En malnutrición proteica se produce, al igual que por tratamiento con cortisol, una elevación en la eliminación de proteínas (23), creatina y creatinina (28) por orina.

También se eleva por tratamiento con cortisol la eliminación urinaria de sales amónicas, urea (25), ácido úrico (11) y otros metabolitos nitrogenados.

### Resumen

La administración diaria de cortisol (0,8 mg/100 g de peso, v.s.) a ratas, determina algunas modificaciones metabólicas que, según se ha demostrado mediante la utilización del sistema de alimentación llamado *pair-fed*, son independientes, al menos en parte, de la disminución de la ingesta que el cortisol provoca.

Tanto en el tratamiento con cortisol como en un cuadro de malnutrición proteica experimental, se da disminución del peso corporal y de la fracción plasmática de las  $\gamma$ -globulinas, y elevación en la eliminación de nitrógeno, proteínas, creatina y creatinina por orina. El tratamiento con cortisol determina una elevación en el número de glóbulos rojos, y de las proteínas plasmáticas totales, especialmente de la albúmina, no provocando disminución de la fracción de las  $\beta$ -globulinas, como sucede en casos de malnutrición proteica.

### Bibliografía

1. ADAMS, B. N.: *J. Endocrinol.*, 40, 145-151, 1968.
2. BARAC-NIETO, M., SPURR, G. B., LOTERO, H., y MAKSUD, M. G.: *Amer. J. Clin. Nutr.*, 31, 23-40, 1978.
3. BARTELS, H. y BOHMER, M.: *Clin. Chim. Acta*, 32, 81-85, 1971.
4. BEITINS, I. Z., GRAHAM, C. G., KOWARSKI, A. y MIGEON, C. J.: *J. Pediat.*, 84, 444-451, 1974.
5. BRANSOME, E. D. Jr.: *Ann. Rev. Physiol.*, 30, 171-212, 1968.
6. CONSDEN, R. y KOHN, J.: *Nature*, 183, 1512-1513, 1959.
7. COWARD, W. A., WHITEHEAD, R. G. y COWARD, D. G.: *Br. J. Nutr.*, 28, 433-441, 1972.
8. COWARD, W. A., WHITEHEAD, R. G. y LUNN, P. G.: *Br. J. Nutr.*, 38, 115-126, 1977.
9. EL-NAGGAR, BOTHINA, M. y HUSSEIN, L. A.: *Ain. Shams. Med. J.* 28, 353-356, 1977.
10. FAULK, W. P., PAES, R. P. y MARIGO, C.: *Proc. Nutr. Soc.*, 35, 253-261, 1977.
11. GARCÍA, R., MATAIX, F. J. y VARELA, G.: *Rev. esp. Fisiol.*, 32, 175-180, 1976.
12. GUYTON, C.: En «Tratado de Fisiología Médica», Interamericana, 5.ª ed., Méjico, 1977, p. 1021.
13. HAYES, J. R., MGBODILE, M. V. K., MERRILL, A. H., NERURKAR, L. S. y CAMPBELL, T. C.: *J. Nutr.*, 108, 1788-1797, 1978.
14. LOWRY, O. H., ROSEBROUGH, N. J., FARR, A. L. y RANDALL, R. J.: *J. Biol. Chem.*, 193, 265-275, 1951.
15. LUNN, P. G., WHITEHEAD, R. G., BAKER, B. A. y AUSTIN, S.: *Brit. J. Nutr.*, 36, 537-550, 1976.
16. LUNN, P. G., WHITEHEAD, R. G., HAY, R. W. y BAKER, B. A.: *Br. J. Nutr.*, 29, 399-422, 1973.
17. MOREIRAS-VARELA, O.: Tesis Doctoral, Facultad de Farmacia, Madrid, 1978.
18. MOREIRAS-VARELA, O., y VARELA, G.: *Rev. esp. Fisiol.*, 33, 91-94, 1977.
19. MUNRO, H. N.: En «Mammalian Protein Metabolism» (Munro, H. N. y Allison, J. B., eds.), Vol. 1. Academic Press, Nueva York, 1964, pp. 381-481.
20. PARNAS, J. y WAGNER, R.: *Biochem. Ztschr.*, 125, 253-256, 1921.

21. PERET, J., MACAIRE, I. y CHANEZ, M.: *J. Nutr.*, 103, 866-874, 1973.
22. REDDY, V., BHASKARAM, G., RAGHURAMULA, N.: *Ind. Pediatrics*, 14, 255-258, 1977.
23. SAID, A., EL-HAWARY, M. F. S., SAKR, R., ABDEL-KHALEK, M. K. y SAMUEL, S.: *J. Egyptian Med. Assoc.*, 59, 23-28, 1976.
24. SAMUEL, A. M., KADIVAL, G. V., DATEL, B. D. y DESAI, A. G.: *Am. J. Clin. Nutr.*, 29, 889-894, 1976.
25. SCHIMKE, R. T.: *J. Biol. Chem.*, 238, 1012-1018, 1963.
26. SLOBODIANIK, N. H., PARADA, N. M., RÍO, M. E., SANAHUJA, J. C. y MARTÍNEZ-SEEBER, A.: *Arch. Latinoamer. Nutr.*, 27, 377-393, 1977.
27. WATERLOW, J. C., GARLICK, P. J., y MILLWARD, D. J.: En «Protein Turnover in Mammalian Tissues and in the Whole Body», Elsevier/North-Holland Biomedical Press, 1978, p. 701.
28. WATERLOW, J. C., NEALE, R. J., ROWE, L. y PALIN, I.: *Am. J. Clin. Nutr.*, 25, 371-380 1972.