

Influencia del cortisol en el balance del nitrógeno en ratas *

O. Moreiras-Varela y G. Varela

Departamento de Fisiología Animal
Universidad. Granada

(Recibido el 24 de enero de 1972)

O. MOREIRAS-VARELA and G. VARELA. *Influence of Cortisol on the Nitrogen Balance in Rats*. R. esp. Fisiol., 28, 91-94. 1972.

It is a well-known fact that cortisol retards growth but its mode of action is not as well established.

In the present study and as a contribution to this knowledge, we have studied the effect of cortisol injection upon the digestive and metabolic utilization of alimentary nitrogen in rats. The technique followed was that of Thomas Mitchell based upon the nitrogen balance in growing rats.

Two experiments were carried out. In the first, a group of 24-day-old rats was injected with 2 mg of cortisol per rat for seven consecutive days. A control group was injected with saline solution under equal conditions.

In the second experiment, a group of 24-hour-old rats was injected once with 1 mg of cortisol. A control group was injected with saline solution under equal conditions. After 28 days of treatment the rats injected with cortisol only once had attained the same weight as the rats of the previous experiment. At this time the nitrogen balance of both groups was determined. But in this experiment a third control group was added. The experiment consisted of one group injected with cortisol, another control group with rats of the same age but greater weight and a third group of equal weight but of different ages.

From our experiments we can conclude that cortisol injected once at birth has as much effect on the retardation of growth as it does injected into older rats over a period of several days. On the one hand this retardation is due to the action upon the ingesta and, on the other hand, to the poorer metabolic utilization of nitrogen. However, it does not seem to affect the digestive use of nitrogen in the food.

Se sabe desde hace algún tiempo que los glucocorticoides actúan deteniendo el crecimiento en los animales superiores. Sin embargo, se desconoce el mecanismo por el que se produce este hecho.

Este retraso en el crecimiento tiene interés no solamente desde el punto de vista de la investigación fisiológica, sino desde el práctico ya que, como es sabido, el empleo terapéutico de los mismos por su amplio espectro de aplicación está muy extendido y existe una relativamente abundante casuística de trastornos del crecimiento en niños tratados con estos fármacos.

* Trabajo presentado en la XIII Reunión de la Sociedad Española de Ciencias Fisiológicas. Madrid. Diciembre 1971.

El hecho de que sea oscuro el mecanismo por el que los glucocorticoides actúan disminuyendo el crecimiento puede explicarse teniendo en cuenta el complejo problema de factores que intervienen en el crecimiento y la interdependencia entre ellos.

Recientemente RUIZ-REQUENA (5) estudia la acción del cortisol inyectado en distintas dosis al nacimiento y en diferentes períodos de tiempo a ratas, comprobando que este compuesto actúa deteniendo el crecimiento, encontrando un distinto comportamiento de la hormona en los machos y hembras.

Por otro lado, se piensa actualmente como han puesto de relieve JOST y RICKENBERG (2) en una reciente revisión que los glucocorticoides actuarían sobre el 3'5'-adenosín-monofosfato-cíclico (cAMP). Entre las muchas acciones de este metabolito está la de actuar, por un lado sobre la ingesta y por otro sobre el metabolismo proteico. Ambos aspectos son muy de tener en cuenta al juzgar la posible acción del cortisol sobre el crecimiento.

En nuestro laboratorio FAJARDO (1) había estudiado la influencia de algunas bases xánticas sobre la ingesta fijando su atención sobre el posible papel de estos compuestos sobre la acción del cAMP.

Una línea de investigación que venimos siguiendo desde hace mucho tiempo (6) es la de la utilización digestiva y metabólica del nitrógeno alimentario. Por esta razón se ha realizado este trabajo estudiando de qué manera influye el cortisol en la ingesta y el metabolismo del nitrógeno y de qué forma esta influencia puede servir para ayudar a comprender el mecanismo de actuación del cortisol en el crecimiento.

Material y métodos

Se utiliza la técnica de THOMAS-MITCHELL (3, 4) basada en el balance de nitrógeno en ratas en crecimiento. Es esta

una técnica en la que tenemos bastante experiencia y que es la más idónea, desde el punto de vista fisiológico para conocer *in totum* la utilización digestiva o metabólica del nitrógeno alimentario. Aparte de la visión cuantitativa de esta utilización expresada en los conceptos de coeficiente de digestibilidad verdadera (CDV), valor biológico (VB) y coeficiente de utilización neta de la proteína (NPU), facilita además una serie de parámetros muy útiles para poder profundizar en aspectos parciales de esta utilización. Estos parámetros son: nitrógeno urinario en sus tres fracciones, total, endógeno y alimentario y nitrógeno fecal con las mismas fracciones, aparte de la cantidad global del nitrógeno absorbido y retenido.

Se realizan dos tipos de experiencias. En la primera se inyecta a un lote de ratas de 24 días de edad y durante siete días consecutivos 2 mg de cortisol por rata y a un lote testigo, en iguales condiciones, solución salina. En ambos lotes durante el período del tratamiento se determina el balance de nitrógeno.

En una segunda experiencia, un lote de ratas, se inyecta a las 24 horas de nacer, y por una sola vez, con 1 mg de cortisol y otro lote testigo, en iguales condiciones con solución salina. A los 28 días del tratamiento en que las ratas inyectadas con cortisol adquirieron el mismo peso que las de la anterior experiencia se determina en ambos lotes el balance de nitrógeno, añadiendo en esta experiencia un tercer lote testigo de manera que la experiencia consta de un lote inyectado con cortisol, otro testigo con ratas de igual edad pero de mayor peso y un tercero con ratas de igual peso pero de diferente edad.

Resultados

En las tablas I y II se resumen los correspondientes a la primera y segunda experiencia. Cada cifra es el valor medio de cada lote.

Tabla I. *Influencia de la inyección de cortisol en ratas al destete.*

A = Lote inyectado 2 mg cortisol/rata/día durante 7 días; B = Lote testigo inyectado con solución salina; ns = Nivel de significación estadística entre A y B. (Todas las cifras son valores medios de 10 animales.)

Lote	Peso comienzo experiencia g	Aumento peso g/rata/día	Ingesta g ss/rata/día	Nitrógeno fecal endógeno mg/rata/día	Nitrógeno fecal alimenticio mg/rata/día
A	40,3±0,37	0,69±0,10	6,70±0,09	8,8±1,5	38,0±3,9
B	38,8±0,69	3,22±0,14	8,11±0,22	10,3±0,6	42,1±1,3
ns %	No	1	0,1	10	10

Lote	Nitrógeno urinario endógeno mg/rata/día	Nitrógeno urinario alimenticio mg/rata/día	Coefficiente digestibilidad aparente	Coefficiente digestibilidad verdadero	Valor biológico	Utilización neta de la proteína (NPU)
A	15,1±0,4	138,2±2,0	81,2±0,3	84,7±0,3	35,1±0,7	29,7±0,7
B	27,4±1,5	104,2±3,9	82,6±0,3	86,0±0,3	59,9±1,1	51,6±1,0
ns %	0,1	0,1	5	No	0,1	0,1

Tabla II. *Influencia de la inyección de cortisol en ratas al nacer.*

A = Lote inyectado al nacer con 1 mg cortisol/dosis única; B = Lote testigo igual edad inyectada solución salina; C = Lote testigo igual peso; ns = Nivel de significación estadística entre los lotes. (Todas las cifras son valores medios de 10 animales.)

Lote	Peso comienzo experiencia g	Aumento peso g/rata/día	Ingesta g ss/rata/día	Nitrógeno fecal endógeno mg/rata/día	Nitrógeno fecal alimenticio mg/rata/día
A	46,4±3,06	3,63±0,19	8,53±0,48	12,2±1,2	51,6±2,6
B	73,7±1,25	3,74±0,17	10,08±0,23	13,9±0,5	52,3±3,4
C	47,6±0,59	3,85±0,10	8,80±0,14	11,3±0,6	51,5±1,8
ns %	AB 0,1 AC No BC 0,1	No No No	10 No No	No No 5	No No No

Lote	Nitrógeno urinario endógeno mg/rata/día	Nitrógeno urinario alimenticio mg/rata/día	Coefficiente digestibilidad aparente	Coefficiente digestibilidad verdadero	Valor biológico	Utilización neta de la proteína (NPU)
A	31,5±1,5	96,8±4,4	80,0±0,8	83,8±0,8	63,8±1,6	53,6±1,6
B	37,6±1,3	108,4±4,9	81,8±0,6	85,6±0,7	65,0±1,7	55,6±1,3
C	27,8±1,3	106,3±2,2	80,2±0,4	83,7±0,4	59,9±0,6	50,2±0,6
ns %	AB 1 AC 10 BC 1	20 20 No	20 No 20	5 No 10	No 5 5	No 20 5

Discusión

Si estudiamos conjuntamente las dos experiencias se puede deducir que, tanto al inyectar la hormona al nacimiento de los animales como al destete, se detiene el crecimiento y que esta disminución se debería no solamente a una menor ingesta,

sino también a una peor utilización metabólica, no digestiva, de la proteína. Al cabo de cierto tiempo se reanuda el crecimiento, y, por lo menos en nuestras condiciones, se recupera el ritmo normal, lo que se podría explicar por una acción tardía de mejora de la utilización nutritiva de la proteína fundada en una mayor

retención del nitrógeno alimentario por los animales tratados.

Se piensa que valdría la pena estudiar de qué manera se desarrollan estos fenómenos de disminución y recuperación de la utilización metabólica del nitrógeno durante todo el período de crecimiento debido a la acción de la hormona inyectada en distintas épocas y dosis. En este sentido se desarrollan actualmente una serie de experiencias programadas según un diseño experimental basado en datos aquí obtenidos. En estos nuevos ensayos se fijará nuestra atención sobre el distinto comportamiento del cortisol en los machos o hembras, pues se quiere significar que aquí se han estudiado los resultados indiscriminadamente para ambos sexos, pero resultaría muy interesante estudiar por separado las diferencias cuanti y cualitativas en cada uno de ellos.

Resumen

Se estudia en ratas el efecto de la inyección del cortisol sobre la utilización digestiva y metabólica del nitrógeno alimentario. La técnica seguida fue la de Thomas Mitchell basada en el balance de nitrógeno en ratas en crecimiento.

Se realizan dos tipos de experiencias. En la primera se inyecta a un lote de ratas de 24 días de edad y durante 7 días consecutivos 2 mg de cortisol por rata y a un lote testigo, en iguales condiciones, solución salina.

En una segunda experiencia un lote de ratas se inyecta a las 24 horas de nacer, y por una

sola vez, con 1 mg de cortisol y otro lote testigo, en iguales condiciones, con solución salina. A los 28 días del tratamiento en que las ratas inyectadas con cortisol adquirieron el mismo peso que las de la anterior experiencia, se determina en ambos lotes el balance de nitrógeno. Pero en esta experiencia se añade un tercer lote testigo de manera que la experiencia consta de un lote inyectado con cortisol, otro testigo con ratas de igual edad pero de mayor peso y un tercero con ratas de igual peso pero de diferente edad.

Se concluye que el cortisol tanto si se inyecta una sola vez al nacer como si se hace en ratas mayores durante varios días, da lugar a una detención del crecimiento. Esta detención se debe, por una parte, a la acción sobre la ingesta y por otra a una peor utilización metabólica de nitrógeno. Por el contrario, no parece afectarse el aprovechamiento digestivo del nitrógeno del alimento.

Bibliografía

1. FAJARDO, M.: Tesis Doctoral. Facultad de Farmacia. Granada, 1968.
2. JOST, J. P. y RICKENBERG, H. V.: *Ann. Review Biochem.*, 40, 741, 1971.
3. MITCHELL, H. H.: *J. Biol. Chem.*, 58, 873, 1923.
4. MITCHELL, H. H.: «Comparative Nutrition of man and domestic Animals», II, Academic Press, Inc., Londres, 1964, p. 403.
5. RUIZ REQUENA, E.: Tesis Doctoral. Facultad de Medicina. Granada, 1970.
6. VARELA, G., OLGA MOREIRAS-VARELA, CONCEPCIÓN VIDAL, MURILLO, A. y LUQUE, J. A.: *Proc. Nutr. Soc.*, 27, 25, A, 1968.