

Influencia del cortisol en el metabolismo del nitrógeno en la codorniz.

I. Crecimiento y balance de nitrógeno *

R. García,** F. J. Mataix y G. Varela

Departamento de Fisiología
Facultad de Veterinaria
Universidad Complutense
Madrid - 3

(Recibido el 29 de julio de 1975)

R. GARCIA, F. J. MATAIX and G. VARELA. *Effect of Cortisol on the Nitrogen Metabolism in Quail (Coturnix coturnix japonica). I. Growth and Nitrogen Balance.* Rev. esp. Fisiol., 32, 175-180, 1976.

The effects of cortisol on the growth, food intake, nitrogen balance, uric acid excretion and hepatic glycogen have been studied in quails. The experiment lasted 15 days, during the period of maximal growth, i.e. from 15 to 30 days of age. A daily dose of cortisol of 0.15 or 1.5 mg/100 g body weight was injected in the fowl. The body weight, length, food intake and nitrogen balance was smaller in the treated quails than in the control ones. The former possessed also different hepatic glycogen content and uric acid excretion. All these findings agree with the well-known gluconeogenic effects of this compound.

El hecho de que los glucocorticoides a determinadas dosis inhiban el desarrollo en animales superiores puede tener gran trascendencia, ya que su empleo terapéutico presenta un amplio espectro de aplicación, existiendo una abundante casuística de trastornos de crecimiento (6, 14, 16).

La movilizaci3n de aminoácidos desde

los tejidos periféricos y el efecto gluconeogénico de los glucocorticoides (4), son cambios suficientes como para suponer que el empleo de estos compuestos puede terminar por disminuir la retenci3n tanto de nitr3geno alimentario como corporal.

En nuestro laboratorio se ha trabajado desde hace tiempo en el estudio de la influencia del cortisol sobre la utilizaci3n digestiva y metab3lica del nitr3geno alimentario en rata, bajo distintas condiciones fisiol3gicas tales como gestaci3n (10), nacimiento y destete (11, 12).

* Parte de este trabajo ha sido presentado en el I Congreso Nacional de Ciencias Fisiológicas.

** Con una Beca del Plan de Formaci3n de Personal Investigador.

En el presente trabajo se inicia un estudio comparativo con la codorniz (*Coturnix coturnix japonica*), especie de gran utilidad en el laboratorio (5, 13) por su fácil manejo y no presentar problemas en la recogida de excretas y cuantificación de ingesta y excreta.

Los trabajos sobre los efectos de los glucocorticoides en aves son muy escasos y siempre referidos a pollos (1, 3, 15). Por otra parte, los ensayos se llevan a cabo con cortisol, por ser la hormona que se utilizó en la rata, al margen de otros experimentos paralelos que, igualmente con fines comparativos, se realizan con la corticosterona.

Material y métodos

Codornices machos y hembras se mantuvieron en baterías de jaulas de metabolismo, adecuadas para cuantificar la ingesta y excreta; y permanecieron en cámara especial a temperatura constante ($28 \pm 1^\circ \text{C}$). Se controló igualmente la iluminación que fue de 14 horas de luz y 10 de oscuridad, diariamente.

El período de experimentación correspondió a la fase de crecimiento rápido de los animales (desde 15 a 30 días de edad), y durante el mismo dispusieron de alimento y agua *ad libitum*. Doce horas antes de finalizar el período experimental se les privó de la comida. La muerte de los animales se llevó a cabo por sección completa de las carótidas.

La dieta se elaboró en el laboratorio de acuerdo a las necesidades nutricionales de

esta especie animal en el período experimental elegido (5). Su riqueza proteica fue del 25 %.

A los animales, distribuidos en 2 lotes de 10 cada uno, se les administró diariamente, durante 15 días, una inyección intramuscular de suspensión de cortisol en solución salina a razón de 0,15 y 1,5 mg/100 g de peso corporal, respectivamente. Los animales control fueron inyectados intramuscularmente con 0,25 ml de solución salina. Las dosis elegidas estaban de acuerdo con las utilizadas anteriormente con ratas y, también, con las de otros autores, en pollo.

La determinación de nitrógeno se realizó por la técnica de Kjeldahl. La de ácido úrico se llevó a cabo enzimáticamente con uricasa (1). El glucógeno fue valorado mediante hidrólisis enzimática y posterior valoración de glucosa liberada (7).

Resultados y discusión

El efecto del cortisol sobre el peso del animal, a las dosis empleadas, tiene un efecto muy marcado sobre el crecimiento, deteniéndolo prácticamente (tabla I). Los resultados evidencian cuantitativamente que la codorniz es un animal más sensible a los efectos del cortisol que la rata (11, 12) y el pollo (1, 3, 15). Aunque la verdadera hormona en estas especies es la corticosterona, también existe, aunque en cantidades menores, el cortisol. Y, posiblemente, la acción de esta hormona en los animales estudiados se deba a su bajo nivel fisiológico.

Tabla I. *Influencia del cortisol sobre el peso de la codorniz.*
Valores medios \pm ES de 10 animales por grupo.

Cortisol (mg/100 g/día)	Peso inicial (15 días edad) g	Peso final (30 días edad) g	Incremento de peso (g)	Incremento de peso por día (g/animal/día)
—	39 \pm 0,9	89 \pm 2,0	49,93 \pm 1,9	3,48 \pm 0,1
0,15	42 \pm 1,1	44 \pm 2,8	2,11 \pm 2,4 *	0,11 \pm 0,2 *
1,50	33 \pm 0,4	39 \pm 2,7	6,60 \pm 2,6 *	0,42 \pm 0,1 *

* $P < 0,001$ respecto al lote testigo.

Otro hecho que pone de manifiesto la interferencia del cortisol sobre el crecimiento de la codorniz es el desarrollo del fémur. Los fémures de los animales tratados con las dosis inferiores alcanzaron un tamaño aproximadamente de 2/3 respecto de los del lote control (fig. 1). Con respecto al peso del hueso las diferencias fueron mayores ($0,16 \pm 0,01$ g frente a $0,23 \pm 0,02$ g). Este hecho podría explicarse bien por una movilización de la proteína ósea y/o por una utilización disminuida del nitrógeno de la dieta. No obstante, a la vista de la falta de correspondencia entre tamaño y peso, es probable que se produzca un desequilibrio entre la matriz proteica y el depósito cálcico del hueso.

Con el fin de evidenciar si la detención del crecimiento era debida a una disminución del alimento ingerido por parte de los animales tratados con cortisol, se les controló la ingesta (tabla II). De los datos expuestos en la primera columna se podría pensar que el cortisol disminuye la ingesta; no obstante, este hecho no se puede considerar aisladamente, sino que debe ser interpretado de un modo conjunto con los resultados de crecimiento (tabla I).

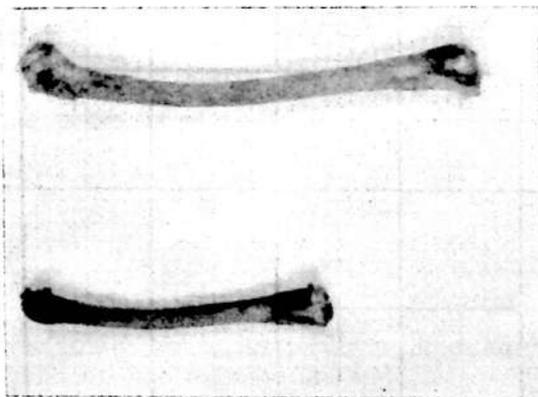


Fig. 1. Efecto del cortisol sobre el crecimiento del fémur izquierdo de codorniz. Parte superior: testigo; parte inferior: codorniz tratada con 0,15 mg de cortisol/100 g de peso corporal/día, durante 15 días.

Tabla II. Influencia del cortisol sobre la ingesta.

Valores medios \pm ES de 10 animales por grupo.

Cortisol (mg/100 g/día)	INGESTA	
	(g s.s./ animal/15 días)	(g s.s./100 g peso corporal/ 15 días)
—	$190,38 \pm 4,5$	$272,08 \pm 11,96$
0,15	$130,21 \pm 7,5$	$307,11 \pm 12,31$ *
1,50	$125,50 \pm 7,8$	$359,06 \pm 13,33$ *

* $P < 0,001$ respecto del lote testigo.

Dado que, al final de los experimentos, las aves tratadas son de menor peso que las controles, al referir la ingesta al peso del animal se observa que está aumentada significativamente para las dos dosis sin que existan diferencias significativas entre ellas.

El hecho de que aumente la ingesta por acción del cortisol, junto a la detención del crecimiento, puede indicar que los aminoácidos procedentes del alimento sean utilizados con fines gluconeogénicos o energéticos, y no lo sean para síntesis proteica. Esta suposición se refuerza por el hecho del aumento en la excreción de nitrógeno y ácido úrico como se expone más adelante.

Lo anteriormente indicado parece estar de acuerdo también con la influencia del cortisol sobre el peso del hígado (tabla III). Los animales tratados con la hormona mostraron un mayor peso del órgano respecto al de los controles (referido al peso corporal), lo que coincide con los

Tabla III. Influencia del cortisol sobre el peso del hígado de codorniz.

Valores medios \pm ES de 10 animales por grupo.

Cortisol (mg/100 g/día)	Peso del hígado	
	(g/animal)	(g/100 g peso corporal)
—	$2,59 \pm 0,08$	$2,91 \pm 0,09$
0,15	$1,97 \pm 0,14$	$4,58 \pm 0,38$ *
1,50	$2,14 \pm 0,21$	$5,62 \pm 0,63$ *

* $P < 0,001$ respecto del lote testigo.

resultados de otros autores en pollo (1, 3, 9). De modo semejante a lo que ocurría con otros parámetros no se presentaron diferencias significativas entre los valores hallados para las dos dosis empleadas. El mantenimiento del peso del hígado, a pesar de la disminución importante del peso del animal, se puede explicar por el efecto del cortisol que al aumentar la movilización de aminoácidos extrahepáticos, su captación por el hígado (4) y la biosíntesis gluconeogénica (17) da lugar a un depósito aumentado de glucógeno. La síntesis aumentada de glucógeno refleja el gran depósito del mismo que presentan los animales tratados con cortisol (0,15 mg/100 g peso corporal) (tabla IV).

Tabla IV. Niveles de glucógeno hepático y ácido úrico excretado en animales tratados con cortisol.

Valores medios \pm ES de 10 animales por grupo.

Cortisol (mg/100 g/día)	Glucógeno hepático (mmoles glucosa/100 g hígado)	Acido úrico (mg/100 g peso corporal)
—	68,4 \pm 10,6	1,6 \pm 0,1
0,15	210,4 \pm 69,1 *	2,3 \pm 0,1 *

* $P < 0,001$.

menta aproximadamente en un 44 % respecto al valor control. Estas cifras se asemejan a las halladas en pollo, aunque, con esta especie, las dosis fueron del orden de diez veces mayores. No se ha encontrado en la bibliografía si este efecto era consecuencia del aumento de restos aminos en el plasma o por acción directa del cortisol sobre algunos de los enzimas de la uricogénesis.

Es posible que la acción se efectúe a nivel de xantinoxidasa, enzima clave para la desviación del grupo amino hacia la formación de ácido úrico. De esta manera se evitaría en gran medida la utilización del citado grupo en la síntesis de nucleótidos púricos que comparte muchos pasos de su vía anabólica con la biosíntesis de ácido úrico.

En los animales tratados con cortisol se observa una disminución significativa del balance de nitrógeno * (tabla V), lo que está de acuerdo con lo indicado anteriormente respecto de la excreción de ácido úrico. La no concordancia de los valores encontrados para ácido úrico y nitrógeno, puede deberse a que en este último se incluye tanto el nitrógeno fecal como el

Tabla V. Efecto del cortisol en el balance de nitrógeno de la codorniz.

Valores medios \pm ES de 10 animales por grupo.

Cortisol (mg/100 g/día)	N ingerido (g/animal/15 días)	N excretado (g/animal/15 días)	N retenido (g/animal/15 días)	Balance de N (NPU) *
—	7,64 \pm 0,13	4,58 \pm 0,20	3,21 \pm 0,12	41,58 \pm 1,4
0,15	5,41 \pm 0,31	3,48 \pm 0,23	1,95 \pm 0,34	34,20 \pm 4,8 **
1,50	4,79 \pm 0,24	3,80 \pm 0,16	0,98 \pm 0,20	21,96 \pm 2,0 **

* % de N retenido respecto del absorbido. ** $P < 0,001$ respecto al lote testigo.

Dado que la utilización de aminoácidos con fines gluconeogénicos implica la desaminación de los mismos, y que las aves son uricogénicas se determinaron los niveles de ácido úrico excretado (tabla IV), observándose que la excreción de ácido úrico por los animales tratados con cortisol (0,15 mg/100 g de peso corporal) au-

urinario. Los valores de ácido úrico, por otra parte, sólo comprenden una fracción, aunque sea mayoritaria, del componente nitrogenado urinario.

* Utilización neta de la proteína (NPU), expresado por el tanto por ciento de nitrógeno retenido respecto del absorbido.

Resumen

Se estudia en codornices el efecto del cortisol sobre el crecimiento, la ingesta, balance de nitrógeno, excreción de ácido úrico y glucógeno hepático. Los experimentos se llevaron a cabo durante el período de máximo crecimiento, es decir, de 15 a 30 días de edad. Las dosis de cortisol administrado diariamente fueron de 0,15 ó 1,5 mg/100 g de peso corporal. Los animales tratados con cortisol presentaron prácticamente detención de su crecimiento. La ingesta, referida a peso corporal, y el balance de nitrógeno de los animales de los lotes problemas, disminuyeron en comparación a los controles, así como el contenido de glucógeno hepático y la excreción de ácido úrico. Todos estos efectos concuerdan con el conocido efecto gluconeogénico de la hormona.

Bibliografía

1. ADAMS, B. M.: *J. Endocr.*, 40, 145-151, 1967.
2. BELLAMY, P. D.: *J. Endocr.*, 31, 83-84, 1964.
3. BELLAMY, D. y LEONARD, R. A.: *Gen. Comp. Endocr.*, 5, 402-410, 1965.
4. BRANSOME, E. D., JR.: *Ann. Rev. Physiol.*, 30, 171-212, 1968.
5. COOPER, D. M.: En «The UFAW Handbook on the care and management of laboratory animals» (4th edit.), Churchill and Livingstone, Edimburg, 1972, p. 461-470.
6. HARTOG, M., GAAFAR, M. A. y FASER, R.: *Lancet*, 2, 376-384, 1964.
7. KREBS, H. A., BENNET, D., GOSQUET, P., GASCOYNE, T. y YOSHIDA, T.: *Biochem. J.*, 86, 22-25, 1963.
8. MALLETE, L. E., EXTON, J. M. y PARK, C. R.: *J. Biol. Chem.*, 214, 5713-5723, 1969.
9. MANGNALL, D. y BARTHELEY, W.: *Comp. Biochem. Physiol.*, 448, 69-88, 1973.
10. MEJÍAS, V.: Tesina, Fac. Biología, Granada, 1973.
11. MOREIRAS, O.: Tesina, Fac. Farmacia, Granada, 1971.
12. MOREIRAS-VARELA, O. y VARELA, G.: *Rev. esp. Fisiol.*, 28, 91-94, 1972.
13. PADGETT, C. S. y IVEY, W. D.: *Science*, 129, 267-268, 1959.
14. RUIZ-REQUENA, E.: Tesis Doctoral. Granada, 1970.
15. SIEGRIST, J., SICKIES, J. y KINCI, F. A.: *Acta Endocrinol.*, 52, 17-24, 1966.
16. SOYKA, L. F.: *Amer. J. Dis. Child.*, 113, 693-702, 1967.
17. WEBER, G., SINGHAL, R. L. y SRIVASTAVA, S. K.: En «Advances in Enzyme Regulation», Vol. 3 (G. Weber, ed.), Pergamon Press, Oxford, 1965, p. 45-75.

