

## EFFECTOS ESPECIFICOS DE DIFERENTES TIPOS DE MALNUTRICION SOBRE LAS PROTEINAS PLASMATICAS, ESTUDIADOS EN UN MODELO EXPERIMENTAL EN RATAS

N. H. Slobodianik, N. Marcilla de Parada, M. E. Río, J. C. Sanabuja.  
y A. Martínez-Seeber

Facultad de Farmacia y Bioquímica. Universidad de Buenos Aires - Argentina.

### RESUMEN

Los múltiples estudios realizados sobre proteínas plasmáticas en malnutrición calórico-proteica han suministrado informaciones contradictorias. Las discrepancias podrían deberse tanto al tipo y grado de malnutrición, como a las patologías que habitualmente concurren en el malnutrido o a mecanismos de regulación fisiológica.

Con el objeto de desglosar los efectos de la cantidad y calidad de las proteínas de la dieta sobre el contenido y cuadro de las proteínas plasmáticas, de los debidos a patologías concurrentes, se diseñó un modelo experimental en ratas.

Se utilizaron tres dietas: de bajo contenido proteico (EY), deficiente en lisina (YG) y control de nuestro vivero (C). Los resultados se analizaron en relación a la edad, estado nutricional previo y tiempo de ingesta de las dietas. Los animales se sacrificaron al destete, (25 días) y a los 30, 40 y 60 días de vida, previa determinación del volumen plasmático. Se valoraron las proteínas plasmáticas totales y sus fracciones.

Los resultados de este estudio permiten explicar la mayor parte de los hallazgos contradictorios de la literatura, como consecuencia de mecanismos de adaptación que se producen en los cuadros crónicos y que no se producen en los procesos de desnutrición aguda.

Se evidencia que la deficiencia de lisina produce mayores modificaciones que la deficiencia global de proteínas y que es el fibrinógeno la fracción cuantitativamente más afectada en ambos tipos de malnutrición. La metodología utilizada no permite sin embargo, discriminar si existe alguna fracción dentro de las  $\alpha$ ,  $\beta$ , o  $\gamma$  globulinas que resulte particularmente sensible como tampoco generalizar conclusiones para otros aminoácidos limitantes.

Recibido 3-1-77.

## INTRODUCCION

Las proteínas plasmáticas han sido siempre consideradas de gran interés en la evaluación de la malnutrición calórico-proteica; ello se debe tanto a la posibilidad de que de alguna manera reflejen las alteraciones del metabolismo que se producen como consecuencia de la deficiencia nutricional, como a la fácil aseguibilidad de la muestra y el desarrollo alcanzado en la metodología de rutina, que las hacen un material ideal para estudios clínicos y de poblaciones.

Sin embargo, los numerosos trabajos publicados han suministrado información variada y controvertida (1). Mientras que algunos autores destacan la disminución de la concentración de las proteínas plasmáticas en la desnutrición, otros mencionan la elevada incidencia de hiperproteinemias de etiología desconocida en poblaciones crónicamente malnutridas (2, 3). De modo similar, los cambios en algunas fracciones que son señalados como específicos por unos autores, no son confirmados por otros, quienes a su vez destacan variaciones en fracciones diferentes (3). Estas discrepancias podrían deberse tanto a las múltiples formas en que la malnutrición calórico-proteica se manifiesta, como a las infecciones y cuadros agregados que habitualmente concurren en el malnutrido.

Por otra parte, estudios efectuados en ratas en depleción protéica demostraron que la regeneración de determinadas fracciones de las proteínas séricas es dependiente del aporte de aminoácidos esenciales de la dieta (4). Por ejemplo, la deficiencia de lisina y de aminoácidos azufrados bloquea parcialmente la recuperación de los niveles de albúmina,  $\alpha$  y  $\beta$  globulinas, mientras que la  $\gamma$  globulina es independiente del aporte de estos aminoácidos. El hecho de que la baja calidad de las proteínas consumidas por grandes grupos de poblaciones se deba a la deficiencia de lisina y metionina, los aminoácidos más comunmente limitantes en las proteínas alimenticias, justificaría el hecho de que sean las fracciones mencionadas las que en general se señalan como específicamente afectadas, así como también la independencia de los niveles de  $\gamma$  globulina.

Sin embargo, quedaría sin explicar el aumento global de las  $\alpha$  globulinas que ha sido descrito en el kwashiorkor (3), así como las hiperproteinemias en las que cada una de las fracciones da cuenta en forma proporcional del aumento de las proteínas plasmáticas totales (2).

De todo lo dicho surgió la necesidad de realizar un modelo experimental que permitiera desglosar los efectos específicos de la deficiencia nutricional, de aquellos producidos por las causas concurrentes, así como establecer la utilidad de la determinación de proteínas plasmáticas como indicador de desnutrición marginal. Para ello, se investigaron las variaciones de las proteínas plasmáticas y sus fracciones, en relación con la edad, la dieta y el tiempo de ingesta de la misma, en ratas subnutridas durante la lactancia, sometidas a deficiencia global de proteínas o una deficiencia específica del aminoácido lisina.

## MATERIAL Y METODOS

Se usaron ratas de la cepa Wistar, desnutridas durante la lactancia mediante el procedimiento de Widowson y Mc Cance (5). Las ratas se destetaron a los 25 días de vida y recibieron durante todo el período experimental las diferentes dietas y agua destilada "ad libitum". Se utilizaron como control, grupos de ratas bien nutridas (6-8 crías por madre) alimentadas con la dieta stock de nuestro vivero.\* Cada lote que se constituyó por 6 animales que se sacrificaron luego de 4 hs. de ayuno a los 25 (t<sub>0</sub>), 30, 40 y 60 días de vida, previa determinación del volumen plasmático por el método de Wang (6), usando azul de Evans y bajo anestesia de uretano (1 g/kg de peso). De la sangre heparinizada se separó el plasma por centrifugación, determinándose: a) las proteínas totales por la reacción de Biuret, según el método de Weichselbaum modificado por Dittebrandt (7) y b) las fracciones del plasma, por electroforesis sobre acetato de celulosa y posterior elución con ácido acético al 80%; las lecturas se efectuaron en un espectrofotómetro Spectronic 20 Bausch & Lomb a 620 nm.

---

\* Forramez. Molinos Río de la Plata.

**T A B L A 1**  
**DIETAS EMPLEADAS**

	<b>EY</b> <b>(g%)</b>	<b>YG</b> <b>(g%)</b>
Yema de huevo desengrasada <sup>1</sup>	6.12	3.06
Gluten de trigo <sup>2</sup>	—	13.90
L-lisina <sup>3</sup>	0.18	0.09
Minerales <sup>4</sup>	5.00	5.00
Mezcla de vitaminas hidrosol. <sup>4</sup>	0.25	0.25
Clorhidrato de colina	0.15	0.15
Aceite de maíz <sup>5</sup>	5.00	5.00
Dextrina	83.30	72.55
Lisina disponible total	0.40	0.40
Contenido proteico total	4.38	11.75
Contenido de proteína completa total <sup>6</sup>	4.40	4.40
% proteína completa como % de proteína total	100.00	37.00

1. Contiene 71.8% de proteína y 5.02% de lisina disponible.
2. Contiene 69.0% de proteína y 1.44% de lisina disponible.
3. Como clorhidrato de L-lisina.
4. Según Harper A. E.
5. Conteniendo la mezcla de vitaminas liposolubles.
6. Según Munro et Allison.

Forramez, dieta stock, contiene 24.6% de proteína y 0.8% de lisina disponible.

## DIETAS

La composición de las dietas utilizadas, similares a las de trabajos previos (8), se detalla en la tabla 1. La dieta stock (C) contenía 24.6 g% de proteína con 0.8 g% de lisina disponible; la dieta baja en proteínas (EY) contenía como única fuente de proteína yema de huevo parcialmente desgrasada y la dieta (YG) una mezcla de yema de huevo y gluten de trigo en cantidades suficientes para alcanzar el mismo nivel de lisina que la dieta (EY); en ambas dietas el contenido de lisina disponible fue de 0.4%, pero en la dieta YG el déficit relativo de lisina se produjo como consecuencia del agregado de gluten de trigo, deficitario en este aminoácido, que provocó un fenómeno de desequilibrio debido al excedente de otros aminoácidos esenciales no utilizables a causa del déficit de lisina.

El contenido en nitrógeno se determinó por el método de Kjeldahl y la lisina disponible por el método de Carpenter modificado por Ragabendar Rao et al. (9).

Los resultados se sometieron a análisis de varianza utilizando el test de la mínima diferencia significativa (MDSS) según Scheffé (10), con coeficiente de confianza 0.99 ( $p < 0.01$ ).

## RESULTADOS Y DISCUSION

En la figura 1 se muestran las variaciones de las proteínas totales expresadas como g/100 ml de plasma, en función de la edad. Como puede apreciarse en los lotes controles, hay un aumento significativo entre los 25 y 30 días, a partir del cual se mantienen constantes e independientes de la edad. La subnutrición previa, evaluada al destete, no provocó disminución significativa con respecto al control de la misma edad. Ni la dieta de bajo contenido proteico EY ni la deficiente en lisina YG indujeron cambios significativos en el comportamiento global, aunque se observaron algunas diferencias individuales a los 30 y 40 días de vida. Con cualquiera de las dietas se alcanzó el nivel normal a los 60 días.

Estos resultados concuerdan con observaciones descritas en la literatura, referentes a desnutrición marginal, que indican que independientemente de la existencia de grandes variaciones en la composición de las dietas, no se observan disminuciones significativas en las proteínas plasmáticas totales. (2, 11, 12).

En la Tabla 2, se presentan los valores obtenidos para las respectivas fracciones de las proteínas plasmáticas de los lotes controles y experimentales. El comportamiento de todas las fracciones es análogo al de la concentración de las proteínas totales, a pesar de observarse algunas diferencias significativas que resultan erráticas. Esto estaría de acuerdo con los hallazgos de otros autores, que ya han sido mencionados (1-3).

La pregunta que surge inmediatamente es, si el anabolismo de las proteínas plasmáticas es protegido prioritariamente cuando existe un déficit proteico o específico de algún aminoácido esencial en la dieta ingerida, o si el organismo cuenta

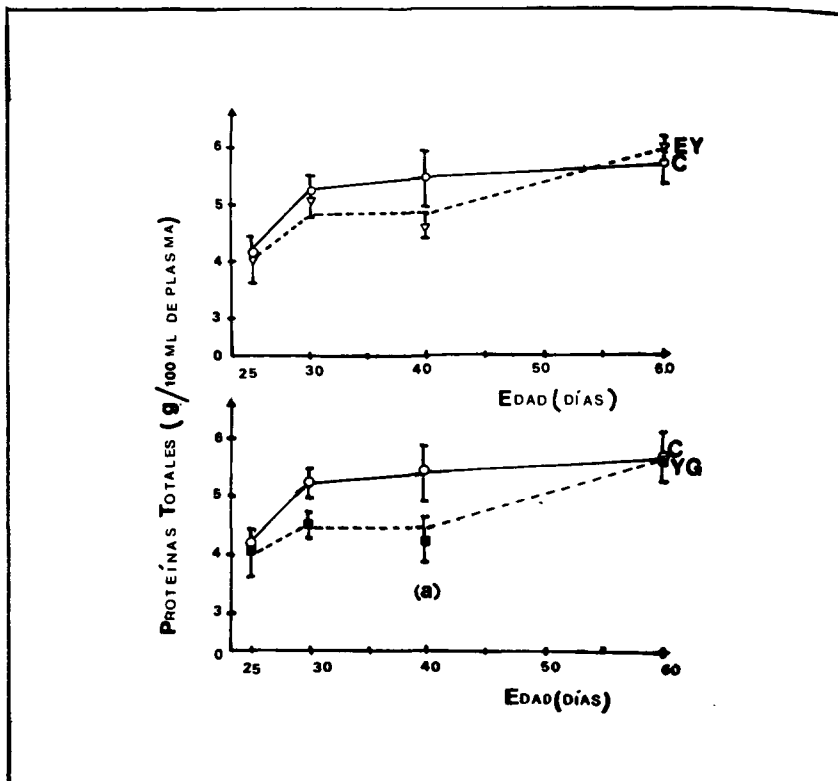


Figura 1: Proteínas totales (g/100 ml) en función de la edad en animales controles (—) y experimentales (— — — —).

(a) :  $p < 0.01$

con algún mecanismo que le permite mantener constante la concentración de dichas proteínas. Para tratar de dilucidar este punto se calculó el contenido total de proteínas circulantes, tomando en cuenta el volumen plasmático de los animales (Tabla 3).

En la figura 2 puede observarse que en los lotes controles se produce un aumento gradual de las proteínas totales entre los 25 y 60 días de vida. A los 25 días ( $T_0$ ) no existían diferencias significativas entre los lotes experimentales y controles, pero en los animales que recibieron las dietas experimentales no se produjo el aumento, manteniéndose las proteínas plasmáticas totales al nivel del ( $T_0$ ). El aumento obser-

**TABLA II**  
**CUADRO DE LAS PROTEÍNAS PLASMÁTICAS DE LOS ANIMALES CONTROLES Y EXPERIMENTALES**  
(g/100 ml de plasma)

Lotes	Edad (días)	Proteínas plasmáticas (g/100 ml)					Fibrinógeno	
		Albumina	Globulinas					
			$\alpha 1$	$\alpha 2$	$\beta$	$\gamma$		
<b>Controles</b>								
Tiempo "0"	25	2.36 $\pm$ 0.20	0.34 $\pm$ 0.06	0.22 $\pm$ 0.07	0.49 $\pm$ 0.05	0.37 $\pm$ 0.05	0.29 $\pm$ 0.05	
	30	2.96 $\pm$ 0.18	0.55 $\pm$ 0.03 (a)	0.31 $\pm$ 0.05	0.57 $\pm$ 0.08	0.50 $\pm$ 0.12	0.39 $\pm$ 0.10	
	40	3.10 $\pm$ 0.45 (a)	0.62 $\pm$ 0.15 (a)	0.27 $\pm$ 0.05	0.57 $\pm$ 0.12	0.51 $\pm$ 0.07	0.32 $\pm$ 0.03	
	60	3.15 $\pm$ 0.12 (a)	0.71 $\pm$ 0.08 (a)	0.29 $\pm$ 0.09	0.59 $\pm$ 0.10	0.53 $\pm$ 0.11	0.40 $\pm$ 0.08	
<b>Subnutridos</b>								
Tiempo "0"	25	2.15 $\pm$ 0.17	0.42 $\pm$ 0.02	0.26 $\pm$ 0.05	0.55 $\pm$ 0.07	0.35 $\pm$ 0.06	0.24 $\pm$ 0.05	
	EY	30	2.89 $\pm$ 0.24 (b)	0.58 $\pm$ 0.05 (b)	0.29 $\pm$ 0.04	0.50 $\pm$ 0.08	0.44 $\pm$ 0.09	0.35 $\pm$ 0.04
		40	2.60 $\pm$ 0.24	0.45 $\pm$ 0.04 (b)	0.29 $\pm$ 0.03	0.55 $\pm$ 0.06	0.40 $\pm$ 0.05	0.36 $\pm$ 0.04
		60	3.43 $\pm$ 0.36 (b)	0.78 $\pm$ 0.12 (b)	0.37 $\pm$ 0.12	0.54 $\pm$ 0.05	0.53 $\pm$ 0.06	0.27 $\pm$ 0.05
YG	30	2.15 $\pm$ 0.16 (c)	0.60 $\pm$ 0.06	0.35 $\pm$ 0.12	0.59 $\pm$ 0.04	0.49 $\pm$ 0.06	0.34 $\pm$ 0.05	
	40	1.92 $\pm$ 0.29 (c)	0.53 $\pm$ 0.06 (b)	0.44 $\pm$ 0.05	0.54 $\pm$ 0.09	0.45 $\pm$ 0.08	0.32 $\pm$ 0.09	
	60	3.17 $\pm$ 0.24 (b)	0.65 $\pm$ 0.04 (b)	0.31 $\pm$ 0.03	0.69 $\pm$ 0.09	0.53 $\pm$ 0.07	0.33 $\pm$ 0.07	

- (a) Diferencia significativa ( $p < 0.01$ ) respecto al lote control ( $t_0$ ).
- (b) Diferencia significativa ( $p < 0.01$ ) respecto al lote subnutrido ( $t_0$ ).
- (c) Diferencia significativa ( $p < 0.01$ ) respecto al lote control de la misma edad.

TABLA 3  
EDAD, PESO Y VOLUMEN PLASMÁTICO DE LOS  
ANIMALES CONTROLES Y EXPERIMENTALES

Lotés	Edad (días)	Peso (g)	Volumen plasmático (ml)
<u>Controles</u> <sup>2</sup>			
Tiempo "0"	25	45,4±1,1 <sup>1</sup>	2,96±0,11 <sup>1</sup>
	30	69,2±2,8	3,90±0,19
	40	99,0±4,0	4,48±0,26
	60	140,9±6,0	6,24±0,18
<u>Subnutridos</u>			
Tiempo "0"	25	38,2±1,3	2,05±0,05 <sup>(a)</sup>
EY	30	33,9±0,6 <sup>(a)</sup>	1,57±0,06 <sup>(a)</sup>
	40	37,8±2,6 <sup>(a)</sup>	1,66±0,10 <sup>(a)</sup>
	60	34,9±2,6 <sup>(a)</sup>	1,24±0,01 <sup>(a)</sup>
YG	30	32,8±1,8 <sup>(a)</sup>	1,73±0,10 <sup>(a)</sup>
	40	52,9±2,3 <sup>(a)</sup>	1,68±0,09 <sup>(a)</sup>
	60	76,7±4,2 <sup>(a)(b)</sup>	1,69±0,06 <sup>(a)(b)</sup>

1. Media ± error estándar de la media.

2. Dieta stock de nuestro vivero: Forrañez.

Significación estadística de las comparaciones pareadas analizadas por la prueba "t" de Student.

(a) Diferencia significativa ( $p < 0,05$ ) con respecto al control de la misma edad.

(b) Diferencia significativa ( $p < 0,01$ ) con respecto al lote EY de la misma edad.

vado en los animales controles se halla ligado al incremento de peso a lo largo del periodo experimental (Tabla 3). Desde este punto de vista los grupos que recibieron la dieta EY no se apartaron de un comportamiento normal, ya que por ser de mantenimiento no hubo cambios significativos de peso. Por el contrario, los animales que recibieron la dieta YG se apartaron del comportamiento normal, ya que el contenido total de proteínas plasmáticas permaneció constante, a pesar de que los animales mostraron aumentos significativos de peso, llegando, a los 60 días de vida, a duplicar el peso inicial.

En la Tabla 4 se muestran los valores de las fracciones de las proteínas plasmáticas, expresados también en mg/rata.

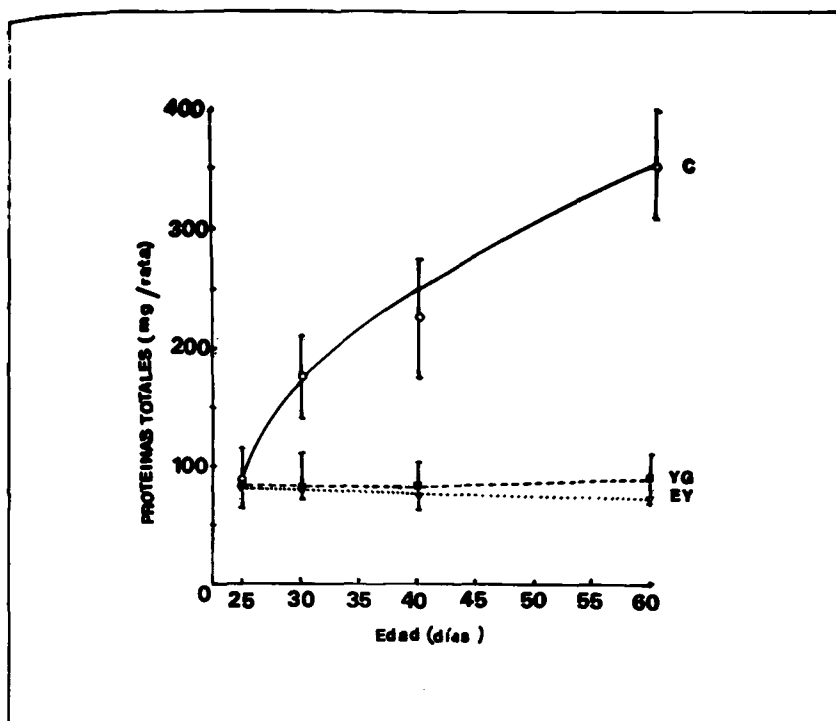


Figura 2: Proteínas totales (mg/rata) en función de la edad en animales controles (—); lotes EY (.....); lotes YG (— —).

De ella surge que las distintas fracciones siguen el mismo comportamiento descrito para las proteínas totales.

Debido a los diferentes efectos de las dietas sobre el crecimiento, la expresión en mg/rata se halla viciada por el factor del peso corporal en el momento de la determinación; para poder discriminar los efectos específicos de las dietas sobre las proteínas plasmáticas, se hace necesario eliminar esta variable y expresar los resultados a peso constante. Los resultados obtenidos al expresar la proteínas totales por 100 g de peso corporal, se muestran en la Figura 3. En los lotes controles el comportamiento fue análogo al ilustrado en la Figura 1, ya que se observó aumento entre los 25 y 30 días, manteniéndose luego los valores constantes e independientes de la edad. En los lotes que recibieron la dieta EY, los valores se mantuvieron a nivel del  $T_0$ , siendo significativamente menores a los de los controles a los 30 y 40 días de vida, pero no a los 60.

TABLA 5  
PROTEINAS PLASMATICAS DE LOS ANIMALES CONTROLES Y EXPERIMENTALES  
(mg/100 g de peso corporal)

Lotes	Edad (días)	Proteínas plasmáticas (mg/100g peso corporal)					Fibrinógeno
		Albumina	Globulinas				
			$\alpha_1$	$\alpha_2$	$\beta$	$\gamma$	
<u>Controles</u>							
Tiempo "0"	25	138.0 $\pm$ 13.07	20.0 $\pm$ 3.9	13.0 $\pm$ 4.1	28.0 $\pm$ 3.2	22.0 $\pm$ 3.4	17.0 $\pm$ 3.3
	30	166.0 $\pm$ 6.6	31.0 $\pm$ 2.6 (a)	17.0 $\pm$ 3.5	32.0 $\pm$ 4.5	28.0 $\pm$ 6.4	22.0 $\pm$ 5.9
	40	160.0 $\pm$ 23.5	32.0 $\pm$ 7.4 (a)	14.0 $\pm$ 2.6	29.0 $\pm$ 5.5	26.0 $\pm$ 3.5	17.0 $\pm$ 1.8
	60	142.0 $\pm$ 19.8	32.0 $\pm$ 4.7 (a)	13.0 $\pm$ 3.3	27.0 $\pm$ 7.6	24.0 $\pm$ 7.0	19.0 $\pm$ 5.3
<u>Subnutridos</u>							
Tiempo "0"	25	116.0 $\pm$ 11.4	23.0 $\pm$ 1.9	14.0 $\pm$ 2.5	30.0 $\pm$ 4.1	19.0 $\pm$ 3.5	13.0 $\pm$ 3.0
EY	30	133.0 $\pm$ 6.1	27.0 $\pm$ 2.3 (c)	13.0 $\pm$ 2.8	23.0 $\pm$ 4.1 (b)	21.0 $\pm$ 6.1	17.0 $\pm$ 2.5
	40	90.0 $\pm$ 8.2 (c)	16.0 $\pm$ 1.5 (c)	10.0 $\pm$ 2.1	19.0 $\pm$ 3.8 (b)	12.0 $\pm$ 2.9	14.0 $\pm$ 3.9 (c)
	60	121.0 $\pm$ 31.6	27.0 $\pm$ 4.4	13.0 $\pm$ 4.1	19.0 $\pm$ 4.7 (b)	18.0 $\pm$ 4.5	9.0 $\pm$ 2.5 (c)
YG	30	113.0 $\pm$ 5.0 (c)	32.0 $\pm$ 3.7 (b)	19.0 $\pm$ 6.2	31.0 $\pm$ 1.8 (b)(c)	26.0 $\pm$ 2.7 (c)	18.0 $\pm$ 2.9 (c)
	40	61.0 $\pm$ 9.1 (b)(c)	17.0 $\pm$ 2.4 (c)	15.0 $\pm$ 2.1	17.0 $\pm$ 3.9 (b)(c)	14.0 $\pm$ 2.6 (c)	10.0 $\pm$ 3.6 (c)
	60	70.0 $\pm$ 9.3 (b)(c)	14.0 $\pm$ 1.0 (c)	7.0 $\pm$ 1.3	15.0 $\pm$ 3.4 (b)(c)	12.0 $\pm$ 2.3 (c)	7.0 $\pm$ 1.9 (c)

- (a) Diferencia significativa ( $p < 0.01$ ) respecto al lote control ( $t_0$ ).  
(b) Diferencia significativa ( $p < 0.01$ ) respecto al lote subnutrido ( $t_0$ ).  
(c) Diferencia significativa ( $p < 0.01$ ) respecto al lote control de la misma edad.

TABLA 4  
 PROTEINAS PLASMATICAS DE LOS ANIMALES CONTROLES Y EXPERIMENTALES  
 (mg/rata)

Lotes	Edad (días)	Proteínas plasmáticas (mg/rata)					Fibrinógeno
		Albumina	Globulinas				
			$\alpha 1$	$\alpha 2$	$\beta$	$\gamma$	
<b>Controles</b>							
Tiempo "0"	25	51.81 $\pm$ 16.1	7.43 $\pm$ 2.6	4.65 $\pm$ 1.5	10.74 $\pm$ 3.4	8.03 $\pm$ 2.1	6.12 $\pm$ 1.2
	30	98.19 $\pm$ 19.6 (a)	18.19 $\pm$ 2.2 (a)	10.10 $\pm$ 2.5 (a)	18.74 $\pm$ 4.2 (a)	16.42 $\pm$ 5.0 (a)	12.84 $\pm$ 3.3 (a)
	40	147.84 $\pm$ 27.1 (a)	29.89 $\pm$ 8.6 (a)	12.76 $\pm$ 5.1 (a)	27.24 $\pm$ 7.8 (a)	24.28 $\pm$ 8.0 (a)	15.40 $\pm$ 2.7 (a)
	60	193.88 $\pm$ 16.2 (a)	43.81 $\pm$ 5.5 (a)	17.42 $\pm$ 3.4 (a)	36.33 $\pm$ 8.6 (a)	32.49 $\pm$ 5.0 (a)	25.15 $\pm$ 6.3 (a)
<b>Subnutridas</b>							
Tiempo "0"	25	44.59 $\pm$ 12.1	8.60 $\pm$ 0.9	5.35 $\pm$ 1.2	11.31 $\pm$ 1.6	7.17 $\pm$ 1.3	5.06 $\pm$ 1.1
EY	30	45.08 $\pm$ 2.1 (b)	9.03 $\pm$ 0.9 (b)	4.51 $\pm$ 0.9 (b)	7.84 $\pm$ 1.7 (b)	7.01 $\pm$ 2.1 (b)	5.53 $\pm$ 0.9 (b)
	40	42.97 $\pm$ 5.9 (b)	7.41 $\pm$ 1.1 (b)	4.82 $\pm$ 0.9 (b)	9.02 $\pm$ 1.4 (b)	6.66 $\pm$ 1.6 (b)	5.90 $\pm$ 1.0 (b)
	60	42.51 $\pm$ 5.1 (b)	9.68 $\pm$ 1.4 (b)	4.50 $\pm$ 1.4 (b)	6.63 $\pm$ 0.7 (b)	6.59 $\pm$ 0.7 (b)	3.32 $\pm$ 0.6 (b)
YG	30	37.15 $\pm$ 5.8 (b)	10.49 $\pm$ 2.5 (b)	5.93 $\pm$ 1.4 (b)	10.10 $\pm$ 1.5 (b)	8.37 $\pm$ 1.3 (b)	5.90 $\pm$ 1.4 (b)
	40	32.27 $\pm$ 5.7 (b)	9.04 $\pm$ 2.0 (b)	7.48 $\pm$ 1.4 (b)	9.08 $\pm$ 1.5 (b)	7.56 $\pm$ 1.3 (b)	5.34 $\pm$ 1.7 (b)
	60	53.31 $\pm$ 4.7 (b)	10.90 $\pm$ 1.5 (b)	5.17 $\pm$ 0.8 (b)	11.50 $\pm$ 0.9 (b)	8.92 $\pm$ 0.8 (b)	5.60 $\pm$ 1.2 (b)

(a) Diferencia significativa ( $p < 0.01$ ) respecto al lote control ( $t_0$ ).

(b) Diferencia significativa ( $p < 0.01$ ) respecto al lote control de la misma edad.

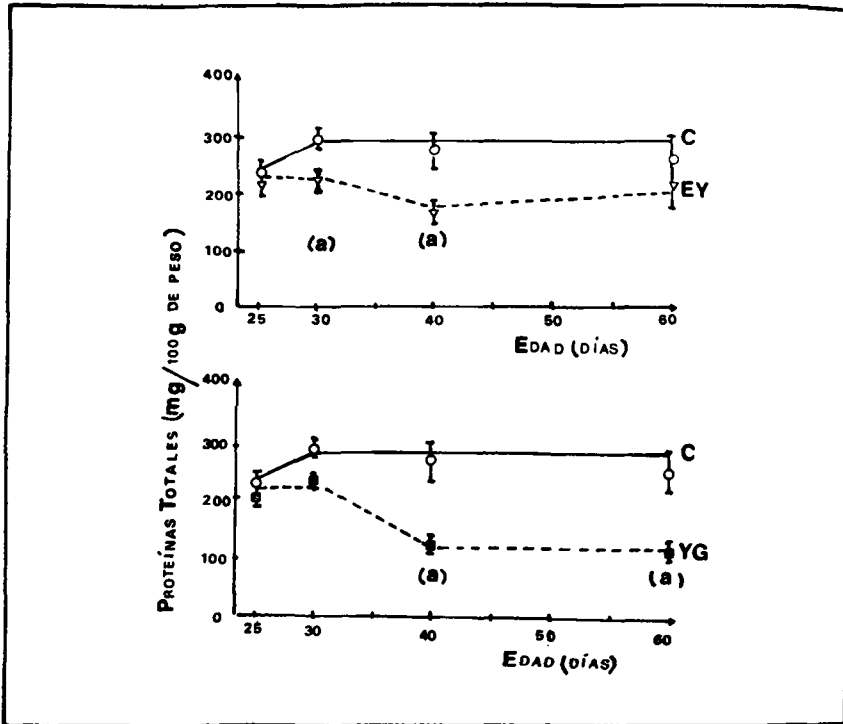


Figura 3: Proteínas totales (mg/100 g de peso corporal) en función de la edad en animales controles (—) y experimentales (— —) (a) :  $p < 0.01$

Por el contrario, en los lotes alimentados con la dieta YG se produjo descenso significativo a los 40 días, manteniéndose dicho valor constante hasta el final del período experimental. En ambos lotes experimentales los valores de proteínas plasmáticas, expresadas a peso constante, siguen un comportamiento similar al descrito para el volumen plasmático (8).

En la tabla 5, se señalan los resultados de las diferentes fracciones expresadas en mg/100 g de peso corporal. Además, a los efectos de visualizar la tendencia de las modificaciones que se producen, se presentaron los valores como por ciento del control de la misma edad, considerado éste como 100% (Figura 4). De ésta se pone en evidencia que aunque la subnutrición previa no llega a afectar significativamente ningun-

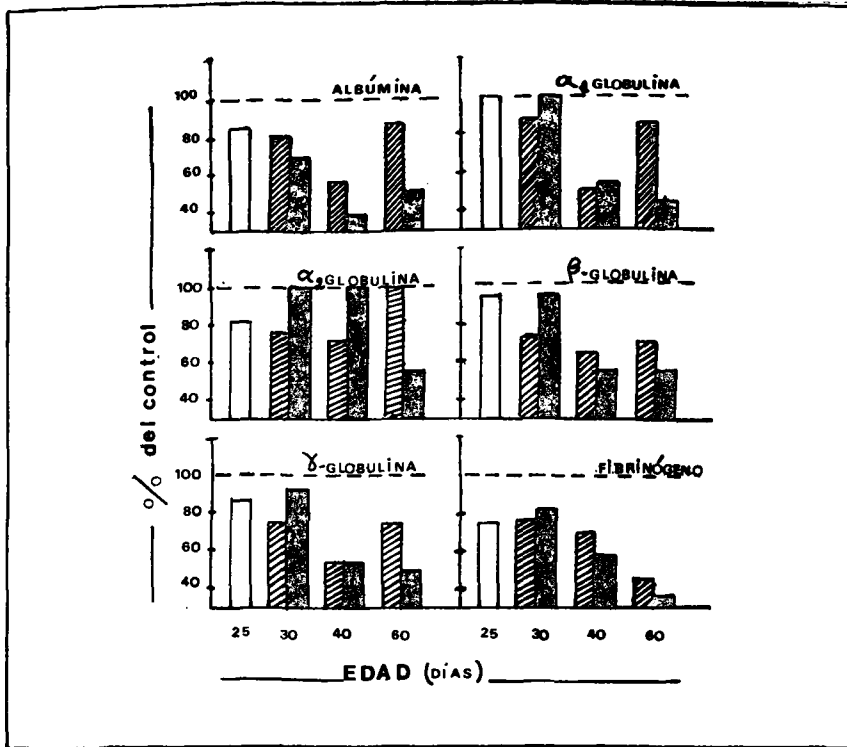


Figura 4: Fracciones de proteínas plasmáticas en mg/100 g de peso corporal, expresadas como % del control. Control normal (— — —); control subnutrido □; lotes EY ▨; lotes YG ▩

na fracción, todas a excepción de las  $\alpha_1$  globulinas se hallan sistemáticamente por debajo del nivel normal. Por ejemplo, se observaron disminuciones del 25% para el fibrinógeno, 15% para la albúmina,  $\alpha_2$  y  $\gamma$  globulinas y alrededor del 5% para las  $\beta$  globulina. El contenido de albúmina se ve influido más por el cuadro de aminoácidos y el déficit de lisina que por la carencia global de proteína, siendo mayor el efecto de la calidad que el de la cantidad.

Las globulinas en conjunto parecen hallarse preservadas con la dieta deficiente en lisina; esto concuerda con hallazgos anteriores que señalaban que la prioridad en la repleción de las globulinas podía llevar a disminución en la disponibilidad de aminoácidos para la síntesis de albúmina (13). Este

efecto sobre las globulinas, sin embargo, no es duradero, alcanzándose a los 60 días valores de alrededor de 45% del control normal. A partir de los 40 días, el déficit de lisina afecta, más que el déficit protéico, a las  $\alpha_1$  y  $\beta$  globulinas y más tardíamente, también a las  $\alpha_2$  globulinas. Sobre el fibrinógeno influye tanto la cantidad como la calidad de la proteína ingerida, siendo el efecto de calidad cuantitativamente mayor a partir de los 40 días de vida; esto se debería al alto contenido en lisina de la molécula de esta fracción protéica (14). Estos efectos son similares a los señalados por Aschkenasy (4) y también por nosotros en trabajos previos (15), aún expresando la concentración de proteínas en la forma habitual de g/100 ml de plasma, bajo condiciones de grave depleción protéica, es decir en casos similares a la desnutrición aguda.

Si se estudia la tendencia de la evolución en el tiempo de los valores de las diferentes fracciones en función de la dieta, con respecto a los controles (Figura 4) se destaca que la deficiencia protéica se manifestó en general antes que la deficiencia de lisina; con el transcurso de la experiencia los niveles de albúmina  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$  y  $\gamma$  globulinas tendieron a normalizarse en los animales que recibieron la dieta EY, mientras que los lotes que recibieron la dieta YG mostraron descenso sostenido de todas las fracciones.

El descenso de las proteínas plasmáticas en conjunto, permite explicar la disminución constante del volumen plasmático, a niveles muy inferiores a los normales, observado en ratas alimentadas con dietas similares a la YG (8).

## CONCLUSIONES

Los resultados de este modelo experimental permiten explicar la mayor parte de los hallazgos contradictorios de la literatura; por ejemplo, las hiperproteïnemias paradójicas, descritas en poblaciones crónicamente malnutridas (2, 3, 11, 12, 16) serían consecuencia de un mecanismo de adaptación, por el cual el volumen plasmático se contrae a niveles determinados por un juego de equilibrios entre la presión oncótica dada por las proteínas plasmáticas y la presión osmótica de los tejidos; la caída precoz de la albúmina con respecto a las demás fracciones, favorecería, por tratarse de la que mayor presión oncótica ejerce, una disminución exagerada del volu-

men plasmático, que daría por resultado una aparente elevación de la concentración de las proteínas totales. A expensas de este mismo mecanismo, y de que los efectos de la dieta son más tardíos, algunas globulinas aparecen incrementadas aun cuando sus valores reales se hallen sólo al nivel normal o por debajo de él; este podría ser el caso de las embarazadas de bajo nivel socioeconómico investigadas por Arroyave y col. (16). En estados de desnutrición muy avanzada se produce la ruptura de estos equilibrios y, concomitantemente con la aparición de los cuadros clínicos, es posible detectar cambios en el proteinograma; también pueden detectarse cambios en cuadros de desnutrición aguda, que son similares a los observados en ratas en depleción protéica (4,15). Ello se debería a que tanto la deficiencia brusca de alimentos como las patologías concurrentes superan la capacidad del organismo para poner en juego mecanismos de adaptación.

Un análisis en conjunto de la tabla 5 y la figura 4 evidencia que, a un mismo nivel de lisina en la dieta, la calidad de la proteína tiene mayor efecto sobre la modificación de ciertas fracciones que el déficit absoluto de proteínas; este hecho concuerda con las características del proteinograma, netamente diferente, en el marasmo y en el kwashiorkor.

De los resultados de este estudio surge que es el fibrinógeno y no la albúmina, la fracción cuantitativamente más afectada por ambas deficiencias; sin embargo, sobre su valor como índice de estado nutricional no existen antecedentes, ya que su determinación no es incluida en los análisis de rutina que se realizan sobre muestras de suero. La necesidad de investigar el comportamiento del fibrinógeno en la malnutrición humana es una de las conclusiones de este modelo experimental.

Estos resultados no permiten discriminar, con la metodología utilizada, si existe alguna fracción dentro de las  $\alpha$ ,  $\beta$  o  $\gamma$  globulinas que resulte particularmente sensible y cuya determinación pudiera proveer información precoz y específica en las etapas preclínicas de la malnutrición. Tampoco es posible generalizar las conclusiones para otros aminoácidos limitantes, ya que los efectos de la deficiencia de lisina pueden deberse a necesidades específicas para la síntesis de las proteínas plasmáticas.

### SUMMARY

#### Specific effects of different types of malnutrition. An experimental model in rats.

The studies on plasma proteins concentration in protein calorie malnutrition often show contradictory data, probably because the type and degree of malnutrition, besides the accompanying diseases and physiological conditions of the patients, affect the results. In order to distinguish between the effects of dietary protein quality and quantity and the accompanying diseases, an experimental model on rats was designed.

Three diets were used: low protein content (EY), lysine-deficient (YG) and stock (C). The results were related to age, previous nutritional state and intake period of the experimental diets.

Plasma volume, total plasma proteins and plasma protein fractions were determined in rats aged 25 days ( $T_0$ ), 30, 40 and 60 days.

The contradictions in the literature are partly explained by these results, which show that apparently, acute malnutrition has no effect on these parameters while adaptation to chronic malnutrition induces changes in some of the plasma protein fractions.

Dietary lysine deficiency provokes greater changes than a low total protein intake. Fibrinogen is the plasma fraction most affected in both types of malnutrition.

Because of the methodology used, it was not possible to detect changes in specific fractions within the  $\alpha$ ,  $\beta$  and  $\gamma$  globulins or to state whether the results would be similar using diets deficient in some other essential amino acid.

### BIBLIOGRAFIA

1. Viteri, F.; M. Behar; G. Arroyave and N. S. Scrimshaw: Clinical aspects of protein malnutrition. En: "Mammalian Protein Metabolism". Munro H. and J. B. Allison (Eds.), Vol. 2, chapter 22, New York . Academic Press Inc. 1964; p. 523-568.
2. Arroyave, G.; N. S. Scrimshaw; O. Pineda and M. A. Guzmán: Electrophoretic pattern of hyperproteinemic sera in a population group of rural Panamá. *Am J. Trop. Méd. and Hyg.* 9: 81-84, 1960.
3. Awwaad, S. and E. M. Abdel-Wahab: Electrophoretic studies on serum proteins in nutritional edema in Egyptian children. *Arch. Pediat.*, 77; 85-93, 1960.
4. Aschkenasy, A.: Effets comparés de la caséine et de divers mélanges d'acides aminés sur la régénération des protéines sériques après une inanition azotée chez le Rat. *Compt. Rend. Soc. Biol.* 164: 1208-1213, 1970.
5. Widdowson, E. M. and R. A. McCance: Some effects of accelerating growth. I. General somatic development. *Proc. Roy. Soc. B.* 152: 188, 1960.
6. Wang, L.: Plasma volume, cell volume, total blood volume and F

- cells factor in the normal and splenectomized Sherman rat. *Amer. J. Physiol.* 196: 188-192, 1958.
7. Dittebrandt, M.: Application of Weichselbaum biuret reaction to the determination of spinal fluid protein. *Am. J. Clin. Path.*, 18: 439-442, 1948.
  8. Marcilla, N. E.; M. E. Río; J. C. Sanahuja and A. Martínez Seeber: Aminoacid imbalance and body composition: Effect of natural imbalanced diets on plasma volume of rats. *Nutr. Rep. Int.*, 12: 185-195, 1975.
  9. Rao, S. R.; F. L. Carter and V. L. Framton; Determination of available lysine in oilseed meal proteins. *Anal. Chem.* 35: 1927-1930, 1963.
  10. Scheffé, H.: *The analysis of variance*, chap. IV, Ed. Wiley, New York, 1959.
  11. Río, M. E.: **Detección, Tipificación, Evaluación y Seguimiento de la desnutrición.** 41 Triduo Científico Anual de la Asociación Bioquímica Argentina. Mar del Plata (Pcia. de Buenos Aires, Argentina 10-15/10/1976).
  12. Morasso, M. del C.: **Evaluación y seguimiento bioquímico de la recuperación nutricional: experiencia con pre-escolares.** 41 Triduo Científico Anual de la Asociación Bioquímica Argentina, Mar del Plata (Pvcia. de Buenos Aires, Argentina), 10/15 de octubre de 1976.
  13. Watkin, D. M.: Protein metabolism and requirements in elderly. En: *"Mammalian Protein Metabolism"*. Munro H. and J. B. Allison (Eds.), vol. 2 chapter 17, New York, Academic Press Inc., p. 248-263, 1964.
  14. Cartwright, T. and R. G. O. Kerkwick: A comparative study of human, cow, pig and sheep fibrinogen. *Biochim. Biophys. Acta*, 236: 550-562, 1971.
  15. Sanahuja, J. C.; M. E. Río; N. H. Slobodianik; M. A. Orizabala and A. Infante: Effect of anabolics on aminoacid imbalance in short term experiments. IV Effects of Stanazolol on plasma proteins in rats. *Nutr. Rep. Int.*, 13: 53-64, 1976.
- Arroyave, G.: Nutrition in pregnancy. *Arch. Latinoamer. Nutr.* 26: 129-157, 1976.