

EFFECTOS ADITIVOS DE LA MALNUTRICION PROTEINICA Y DEL CORTISOL EN LAS PROTEINAS PLASMATICAS E INMUNOGLOBULINAS DE RATAS GESTANTES, Y SUS NEONATOS

*Emilia Muñoz-Martínez¹, Ascención Marcos², Pilar Varela³,
María Teresa Unzaga¹ y Gregorio Varela⁴*

Departamento de Fisiología Animal, Facultad de Farmacia,
Universidad Complutense
Madrid, España

RESUMEN

La presente investigación se llevó a cabo con el objeto de determinar las consecuencias de la adición de dos mecanismos inmunosupresores: malnutrición proteínica y cortisol, en la unidad materno-fetal. Se estudiaron así los niveles plasmáticos de Ig G e Ig M en ratas gestantes malnutridas y tratadas con cortisol (0.5 mg/100 g peso) durante la gestación, así como en sus neonatos. Por otro lado y con el fin de evaluar el estado nutricional, se determinaron también los parámetros ponderales, juntamente con las proteínas plasmáticas y sus fracciones en las madres y en sus crías.

El déficit nutricional se confirmó mediante la disminución de los parámetros ponderales y de las proteínas plasmáticas en las madres y en sus neonatos. El cortisol disminuyó los parámetros ponderales en los animales control e incremento las proteínas plasmáticas en el grupo malnutrido. Al parecer, la malnutrición proteínica determina una menor funcionalidad de los linfocitos B, puesto que se produjo un descenso en las tasas de Ig G e Ig M plasmáticas. Sin embargo, la Ig M neonatal se incrementó, lo que aparentemente pudo ser consecuencia de la aparición de infecciones concomitantes. Por su parte, el cortisol indujo una deficiencia inmune humoral, tanto en las ratas madres control como en las malnutridas, con descenso en los niveles plasmáticos de Ig G e Ig M. No obstante, la hormona pareció aumentar la susceptibilidad a la infección en los recién nacidos, especialmente en los procedentes de madres malnutridas, ya que en estas condiciones se suscitó un aumento de Ig G e Ig M.

Manuscrito modificado recibido: 11-8-86.

- 1 Profesor Titular de Fisiología Animal, Facultad de Farmacia, Universidad Complutense, Ciudad Universitaria, 28040, Madrid, España.
- 2 Becaria Post-doctoral del Instituto de Nutrición del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC), Madrid, España.
- 3 Profesor Ayudante del mismo Departamento de Fisiología Animal, Facultad de Farmacia.
- 4 Catedrático de Fisiología Animal y Director del Instituto de Nutrición, Facultad de Farmacia, Universidad Complutense, Madrid España.

INTRODUCCION

La relación tridimensional entre malnutrición, inmunidad e infección ha sido puesta de manifiesto en los últimos años, en el sentido de que la desnutrición determina una mayor susceptibilidad a la infección a través de una menor capacidad inmunológica humoral.

Stiehm (1), Alvarado y Luthiringer (2) y Neumann *et al.* (3) señalan que el número de linfocitos B no varía en la malnutrición proteínica. Ajeno a ello, tanto los niveles séricos como la síntesis y el metabolismo de las inmunoglobulinas, pueden presentarse normales o incrementados.

No obstante, en niños con marasmo y en edades comprendidas entre 0 y 2 años, coexisten bajos niveles de globulinas gamma, junto con estados infecciosos (4).

Por otra parte, la malnutrición intrauterina y las infecciones afectan significativamente la morbilidad y mortalidad de los niños al momento del nacimiento. Así, Faulk (5) señala la aparición de un bajo nivel de Ig G en niños con malnutrición prenatal, a consecuencia de una reducción en su transferencia materno-fetal.

La importancia de la menor capacidad inmunológica de estos niños que nacen con retardo en el crecimiento, ocasionada por el déficit nutricional, es el incremento en la susceptibilidad a la infección. Esta última contribuye al aumento de la mortalidad infantil, especialmente en estos primeros momentos de la vida.

Por otra parte, diversos autores (6, 7) han señalado la utilización de glucocorticoides en terapéutica a fin de facilitar la maduración de tejidos fetales en desarrollo. No obstante, en trabajos previos se han observado factores de riesgo (8) en el uso de estas hormonas.

En este sentido también, Kenney *et al.* (9) indican el papel inmunosupresor del cortisol.

Todo ello nos llevó a estudiar los niveles plasmáticos de Ig G e Ig M en ratas gestantes sometidas a malnutrición proteínica y tratadas con cortisol durante el período de la gestación, así como en sus neonatos. El propósito fue establecer cuáles son las consecuencias de la adición de estos dos mecanismos inmunosupresores: cortisol y malnutrición, sobre el binomio materno-fetal en el momento del parto.

Asimismo, se acordó evaluar el estado nutricional mediante el estudio de los parámetros ponderales y determinar las proteínas plasmáticas y sus fracciones en las ratas gestantes y sus neonatos.

MATERIAL Y METODOS

Se utilizaron 40 ratas gestantes de la raza Wistar, con un peso inicial de 160 ± 10 g, así como sus neonatos. Las ratas gestantes se dividieron en dos lotes: 1) Control, alimentado con una dieta al 100/o de proteína (caseína + DL-metionina) y 2) Malnutrido, que recibió una dieta al 40/o de proteína (caseína +DL-metionina). Las dos dietas utilizadas eran isocalóricas entre sí (Tabla 1) (10). A su vez, cada lote se dividió en dos grupos: A) Grupo Testigo, al que se administró (s.c.) una solución salina 0.1 ml/100 g peso/día, y B) Grupo Problema, el que recibió (s.c.) una dosis terapéutica de 0.5 mg acetato de hidrocortisona/100 g peso/día (11).

TABLA 1
COMPOSICION TEORICA DE LAS DIETAS

Ingredientes	Lote	
	Control	Malnutrido
Caseína	9.80	3.80
Azúcar	38.02	41.02
DL-metionina	0.20	0.20
Almidón	38.02	41.02
Celulosa	5.00	5.00
Aceite de oliva	5.00	5.00
Aceite de girasol	0.50	0.50
Corrector mineral ¹	3.34	3.34
Corrector vitamínico ²	0.12	0.12

- 1 El corrector mineral contiene (g/100 g dieta): yoduro potásico, 0.029; sulfato de cobre, 5H₂O 2.472; fluoruro sódico, 0.2431; sulfato de manganeso, H₂O, 16.92; sulfato ferroso, 7H₂O 19.904; carbonato magnésico, 76.978; sulfato magnésico, 7H₂O 225.0; fosfato bicálcico, 1476.03; fosfato dipotásico, 359.92; carbonato cálcico, 412.40; carbonato de zinc, 2.556; bicarbonato potásico, 610.34; óxido de cromo, 0.048; seleniato de sodio, 0.024, y cloruro sódico, 141.10.
- 2 El corrector vitamínico contiene (g/1000 g dieta): colina, 1111; ácido fólico, 1.11; niacina, 22.22; pantotenato cálcico, 8.88; riboflavina, 3.33; tiamina, 4.44; piridoxina, 6.60; cianocobalamina, 0.055; vitamina A, 4444.44 U. I.; vitamina D, 1111.11 U. I.; vitamina E, 33.33 U. I., y menadiona, 0.055.

Los animales se sometieron a un período de adaptación a ambas dietas, durante una semana. Con el fin de obtener las ratas gestantes, se procedió al cruce de los animales de cada lote, para lo cual se alojó un macho con dos hembras, comprobando la fecundación por aparición de esperma en la vagina.

A lo largo del período experimental (21 días), los animales fueron instalados en jaulas metabólicas individuales, ubicadas en una habitación termorregulada (23°C) e iluminada de 08 a 20 horas.

Durante todo el experimento se suministró agua y dieta *ad libitum*, controlando diariamente la ingesta y el peso.

Los parámetros determinados fueron: Ig G e Ig M, según el método de Neumann *et al.* (12) modificado, en plasma de ratas gestantes al momento del parto, y de sus neonatos. Asimismo, con el objeto de evaluar su estado nutricional, se estudiaron los siguientes parámetros ponderales: pesos pre y post-parto de las madres, así como peso individual del neonato y de la camada. Además, se determinaron las proteínas plasmáticas (13) y sus fracciones en el plasma de las ratas gestantes y de sus neonatos, dentro de las cuatro horas inmediatamente después del parto.

Los resultados se expresan como valores medios \pm EE. El tratamiento estadístico se realizó mediante el test de la "t" de Student (4). La probabilidad menor de 0.05 se considera significativa.

RESULTADOS Y DISCUSION

Efecto de la Malnutrición en Ratas Gestantes Testigo

El cuadro de malnutrición proteínica se pone de manifiesto en la madre gestante por la pérdida del peso pre-parto, en relación a las ratas control, lo que conduce a su vez a la caída del peso post-parto (Tabla 2). El déficit proteínico condiciona, pues, el desarrollo normal de la gestación en la rata, ya que ésta no puede almacenar sustratos al mismo nivel que las ratas bien alimentadas. En concordancia con lo expuesto, Morgan y Naismith (15) señalan el descenso ponderal en ratas gestantes malnutridas.

Asimismo, y como consecuencia de este estado nutricional, se observa un claro descenso del nivel de proteínas plasmáticas totales y sus fracciones (Tabla 2). De acuerdo con Lunn *et al.* (16) es la disminución de la albuminemia el índice más significativo del déficit proteínico. Según Golden (17), este descenso es consecutivo a la pérdida de la capacidad de síntesis de albúmina hepática en tales circunstancias.

Además, la tasa de α y β globulinas disminuye por efecto de la malnutrición. Ello podría relacionarse con un posible descenso de varias proteínas de fase aguda que, como la proteína C reactiva, puede tener una significación inmunopatológica (18).

El efecto de la malnutrición proteínica resulta ser un proceso altamente selectivo, puesto que junto con la disminución de los niveles de albúmina, se produce el mantenimiento de la tasa de globulinas gamma. Cohen y Hansen (19), también señalan que la distribución y el "turnover" de las globulinas gamma no se afectan en niños con kwashiorkor libres de infecciones.

A pesar de ello, tanto la Ig G como la Ig M de las ratas malnutridas se presentan claramente disminuidas frente a las ratas control, lo que parece señalar la existencia de una hipofunción de los linfocitos B en las madres malnutridas que, a su vez, puede comprometer el paso de IgG al feto (5). Este resultado nos hace suponer que son otra clase de inmunoglobulinas las que mantienen la tasa global de las globulinas gamma.

Por otra parte, los bajos niveles de Ig G e Ig M encontrados, también sugieren la inexistencia de procesos infecciosos en las madres deficientes, ya que el aumento de las mismas parece ligado a una reacción humoral contra antígenos bacterianos (20). Por consiguiente, únicamente parece producirse el efecto de depleción causado por la dieta.

Efecto del Cortisol en Ratas Gestantes Control y Malnutridas

El efecto catabólico del cortisol sobre la proteína extrahepática se manifiesta en las ratas gestantes control, mediante la disminución de los pesos pre y post-parto, indicativo del efecto negativo que la administración de glucocorticoides tiene durante la gestación.

Sin embargo, las madres malnutridas no sufren modificaciones ponderales por acción del cortisol (Tabla 2), lo que señala que la interacción malnutrición proteínica-cortisol impide la acción catabólica del esteroide. En este sentido, Millward *et al.* (21) indican que la actividad del RNA se mantiene, e incluso se incrementa cuando se administra corticosterona a ratas malnutridas.

TABLA 2

EFFECTO DE LA MALNUTRICION Y DE LA ADMINISTRACION DE CORTISOL SOBRE LA TASA DE PROTEINAS E INMUNOGLOBULINAS PLASMATICAS EN RATAS GESTANTES AL MOMENTO DEL PARTO

	Lote			
	Control		Malnutrido	
	Grupo testigo	Grupo problema	Grupo testigo	Grupo problema
Peso pre-parto (g)	268.80 ± 2.75	225.25 ± 8.27*	202.05 ± 4.25*	194.93 ± 3.47
Peso post-parto (g)	199.00 ± 5.09	181.83 ± 6.29*	161.66 ± 4.73*	159.01 ± 4.15
Proteínas totales (mg/100 ml)	6.01 ± 0.14	6.08 ± 0.13	4.76 ± 0.18*	5.54 ± 0.28**
Albúmina (mg/100 ml)	2.72 ± 0.11	2.08 ± 0.11	2.11 ± 0.15*	2.26 ± 0.15
α-globulinas (mg/100 ml)	1.71 ± 0.09	1.04 ± 0.09	1.07 ± 0.09*	1.12 ± 0.09
β-globulinas (mg/100 ml)	1.00 ± 0.05	1.21 ± 0.07*	0.78 ± 0.06*	1.23 ± 0.07**
γ-globulinas (mg/100 ml)	0.56 ± 0.06	0.52 ± 0.04	0.80 ± 0.09	0.90 ± 0.07
Ig G (μg/100 ml)	344.04 ± 48.57	281.40 ± 65.33*	229.80 ± 0.14*	175.36 ± 23.98**
Ig M (μg/100 ml)	379.20 ± 98.35	171.09 ± 25.70*	76.08 ± 0.03*	37.35 ± 4.48**

Valores medios de 10 animales ± EE.

* Indica diferencias significativas entre el grupo problema y el testigo del Lote Control (efecto del cortisol con dieta control) y entre los grupos testigo de ambos lotes (efecto de la malnutrición).

** Indica diferencias significativas entre el grupo problema y el testigo del Lote Malnutrido (efecto del cortisol con la dieta deficiente en proteína).

Ajeno a ello, el cortisol induce el incremento de la tasa de proteínas totales en los animales malnutridos, mientras que no ejerce efecto alguno sobre los controles (Tabla 2). Ello podría indicar que la malnutrición proteínica favorece el incremento de la síntesis de RNA hepático, provocada por los glucocorticoides (22).

Además, tanto en las ratas gestantes como en las malnutridas, el cortisol determina un aumento en la tasa de globulinas beta, sin modificar el resto de las fracciones. Este resultado es debido, quizás, a la elevación de la tasa de beta-lipoproteínas, que podría estar ligada a un posible incremento en la síntesis proteínica lipídica hepática. A este respecto, Henderson, Fischel y Loeb (23) hacen notar la aparición de una mayor síntesis de proteínas y lípidos en el hígado de animales tratados con cortisol.

No obstante, tanto en los animales control como en los malnutridos, el efecto inmunosupresor del cortisol (9, 24) origina un profundo descenso de ambas inmunoglobulinas estudiadas, Ig G e Ig M, depletando la capacidad humoral de estos animales. Bien podría ser que este hecho se debiese a la acción linfóctica del cortisol, principalmente a nivel de los linfocitos B (25).

En el caso de las madres gestantes malnutridas, la administración de cortisol supone un efecto inmunosupresor adicional, que se une al provocado por la acción del déficit proteínico dietario.

Efecto de la Malnutrición en Neonatos Testigo

Según se aprecia en la Tabla 3, la dieta del 40/o de proteína no modificó el peso individual de los neonatos, en relación al de las control. Sin embargo, el déficit nutricional se observó más claramente en el peso de la camada, ya que a consecuencia del menor número de neonatos por camada, el descenso ponderal del conjunto llegó a ser de 640/o respecto al control.

En este caso, por lo tanto, no podemos hablar de retraso en el crecimiento neonatal, si se tiene en cuenta sólo el peso individual, aun cuando el déficit proteínico no permite el desarrollo normal del número de neonatos. De acuerdo con lo expuesto, Zeman y Stanbrough (26) notifican un descenso tanto del peso corporal como de diversos órganos de ratas recién nacidas, a consecuencia de la malnutrición prenatal.

Ahora bien, el estado de malnutrición también se manifiesta por la disminución en la tasa de proteínas plasmáticas totales y de sus fracciones (Tabla 3). Bien podría ser que este resultado se hubiese debido a la menor cantidad de aminoácidos transferidos por la madre en estas circunstancias, impidiendo el mantenimiento de la síntesis proteínica hepática a nivel control, la cual aparece muy elevada al momento del nacimiento, según afirma Miller (27).

Anderson y Altmann (28) también encontraron bajos niveles de albúmina en niños con kwashiorkor, aunque los valores de las globulinas gamma fuesen normales o estuviesen incrementados, como resultado de la existencia de infecciones asociadas.

Por otro lado, la malnutrición prenatal origina un incremento en la tasa plasmática de Ig M en los neonatos, ya que esta inmunoglobulina no se detectó en los neonatos control, mientras que la tasa de Ig G no fue modificada.

TABLA 3
EFFECTO DE LA MALNUTRICION Y DE LA ADMINISTRACION DE CORTISOL PRENATAL SOBRE LAS PROTEINAS
E INMUNOGLOBULINAS PLASMATICAS EN NEONATOS

	Lote			
	Control		Malnutrido	
	Grupo testigo	Grupo problema	Grupo testigo	Grupo problema
Peso camada (g)	55.96 ± 2.57	39.87 ± 4.43*	35.71 ± 1.56*	31.10 ± 2.26
Peso individual neonato (g)	5.37 ± 0.53	4.90 ± 0.11	4.70 ± 0.06	4.76 ± 0.96
Número neonatos/camada	10.50 ± 0.84	8.16 ± 0.67*	7.62 ± 0.42*	6.53 ± 0.60
Proteínas totales (mg/100 ml)	1.96 ± 0.26	1.89 ± 0.19	0.94 ± 0.13*	1.47 ± 0.14**
Albúmina (mg/100 ml)	1.04 ± 0.17	0.91 ± 0.08	0.42 ± 0.07*	0.66 ± 0.06**
α-globulinas (mg/100 ml)	0.40 ± 0.03	0.45 ± 0.08	0.21 ± 0.02*	0.29 ± 0.03
β-globulinas (mg/100 ml)	0.31 ± 0.06	0.28 ± 0.03	0.16 ± 0.03*	0.27 ± 0.03**
γ-globulinas (mg/100 ml)	0.19 ± 0.03	0.22 ± 0.05	0.11 ± 0.02*	0.20 ± 0.04**
Ig G (μg/100 ml)	81.70 ± 4.79	75.60 ± 15.80	91.40 ± 0.28	104.09 ± 2.89**
Ig M (μg/100 ml)	— —	38.07 ± 4.29*	16.62 ± 0.34*	29.48 ± 0.34**

Valores medios de 10 animales ± EE.

* Indica diferencias significativas entre el grupo problema y el testigo del Lote Control (efecto del cortisol con dieta control) y entre los grupos testigo de ambos lotes (efecto de la malnutrición).

** Indica diferencias significativas entre el grupo problema y el testigo del Lote Malnutrido (efecto del cortisol con la dieta deficiente en proteína).

Ello significa que, al parecer, la tasa de Ig G neonatal transferida pasivamente a través de la placenta, no está afectada por el déficit proteínico, a pesar de su descenso en el plasma de las ratas gestantes malnutridas.

No obstante, Chandra (29) comunica que los niños con retardo de crecimiento por malnutrición intrauterina, tienen bajos niveles de Ig G, a consecuencia de una menor transferencia placentaria. Podemos sugerir que en nuestro caso, podría existir alguna subclase específica de Ig G que se encontrara disminuida en la madre, mientras que la transferencia del resto de subclases de Ig G no se afectan.

De acuerdo con lo que antecede, Chandra (30) también indica que el transporte de Ig G₁ se afecta en mayor medida que el de Ig G₂ cuando la funcionalidad placentaria se reduce. Además, hay que considerar que la Ig G₁ significa aproximadamente el 65^o/o del total de la Ig G (1).

Por otra parte, estudios clínicos en humanos han relacionado las bajas tasas de Ig G con disminución en el peso al nacimiento, o bien con el menor tamaño de los fetos para la edad gestacional (30,31).

A este respecto, cabe señalar que el grado de malnutrición alcanzado por nosotros no produce retraso en el crecimiento neonatal por individuo, hallazgo éste que se correlaciona con el mantenimiento de las tasas de Ig G en el recién nacido. No obstante, como ya se describió, sí incide profundamente en la función inmunológica humoral de la madre.

Ajeno a ello, los altos valores de Ig M indican la existencia de un proceso infeccioso en los neonatos malnutridos, que induce la síntesis de esta proteína por parte del recién nacido, ya que esta inmunoglobulina no atraviesa la placenta (15,32,33). Esto parece confirmar el incremento de la susceptibilidad a la infección originada por el déficit proteínico.

De acuerdo con lo mencionado, Stiehm (1) subraya que la presencia de altos valores de Ig M o de anticuerpos específicos Ig M en el recién nacido, puede utilizarse en el diagnóstico de infección intrauterina.

Efecto del Cortisol en Neonatos de Ratas Control

El cortisol origina un efecto de depauperación en el peso de la camada de las ratas gestantes bien alimentadas, que llega a ser 29^o/o mayor que los valores testigo. No obstante, como lo indica la Tabla 3, el peso individual de los neonatos no se modifica por efecto del glucocorticoide.

Este hecho es consecuencia directa de la acción catabólica de dicha hormona sobre la madre gestante, disminuyendo la transferencia de sustratos al feto, e impidiendo, por lo tanto, una síntesis y depósito proteínico a nivel de los neonatos no tratados (34).

No obstante, no se observan variaciones en las tasas de proteínas plasmáticas totales y sus fracciones, ni en el nivel plasmático de Ig G de los neonatos (Tabla 3). Ello parece indicar que el cortisol no afecta la transferencia de Ig G placentaria en animales gestantes bien nutridos, a pesar de las bajas tasas de esta inmunoglobulina en la sangre materna.

Ahora bien, la aparición de Ig M en el plasma de estos recién nacidos, induce a pensar que pese a su buena nutrición, parece existir un proceso infeccioso intrauterino que puede estar facilitado por la menor capacidad de defensa materna producida por la hormona.

Efecto del Cortisol en Neonatos de Madres Malnutridas

La interacción malnutrición proteínica-cortisol no afecta los parámetros ponderales de los neonatos, manteniéndose a nivel de sus testigos. Ello está en consonancia con la invariabilidad en el peso de las madres gestantes de este mismo grupo, según se aprecia en la Tabla 3.

Los niveles de proteínas plasmáticas totales, albúmina, β y γ globulinas, sin embargo, aparecen incrementados.

A estos mismos datos llegan Silber y Porter (35) en ratas con baja ingesta proteínica y adrenalectomizadas, tratadas con acetato de hidrocortisona.

A nuestro juicio, tanto la elevación de las β como de las α globulinas podría relacionarse con el incremento encontrado en las tasas de Ig M e Ig G, por su pertenencia respectiva a ambas fracciones de globulinas.

El aumento en la tasa de Ig G puede proceder de una mayor facilitación del paso de esta inmunoglobulina a través de la placenta, lo que contribuiría a reducir la tasa de estas proteínas en el plasma materno.

Podríamos pensar que el cortisol induce un mayor flujo de Ig G al neonato, quizá por existir en éste un proceso infeccioso. De hecho, el incremento en la tasa de Ig M parece depender del aumento en la síntesis endógena de Ig M neonatal, en respuesta a un agente bacteriano.

Por lo tanto, parece ser que el agregado de los efectos de la malnutrición proteínica y el cortisol incrementan la susceptibilidad de la infección en los neonatos y obligan a las células B a una respuesta inmediata. Este mecanismo es más acentuado que el que se suscita en los animales que tienen suficiente aporte proteínico en la dieta materna.

SUMMARY

ADDITIVE EFFECTS OF PROTEIN MALNUTRITION AND CORTISOL
ON PLASMA PROTEINS AND IMMUNOGLOBULINS OF RAT DAMS,
AND THEIR OFFSPRING

This research work was carried out to study the effects of two immunosuppressive mechanisms: protein malnutrition and cortisol treatment on the feto-maternal unit. Therefore, plasma Ig G and Ig M levels were tested in pregnant rats submitted to a low protein diet (4%o) and cortisol treatment (0.5 mg/100 g b.w.) during pregnancy and in their offspring.

Nutritional status was evaluated by measuring ponderal parameters and plasma protein levels in rat dams and their neonates. Thus, a fall in ponderal parameters and in plasma protein levels was observed, both in rat dams suffering protein malnutrition as well as in their newborns. Cortisol treatment produced a decrease in the ponderal parameters of the control group, and an increase in plasma protein levels of the malnourished one, both in rat dams and in their neonates.

Apparently, protein malnutrition might lead to a low functionality of B lymphocytes, caused by a decrease in Ig G and Ig M rates of malnourished rat dams. Ig M levels, however, increased in neonates as a consequence of possible concomitant infections.

Cortisol treatment promoted humoral immune deficiency, since Ig G and Ig M levels decreased both in the control and in the malnourished pregnant rat groups.

Nevertheless, cortisol administration seemed to increase susceptibility to infection in the newborns, especially in those born from malnourished rat dams.

BIBLIOGRAFIA

1. Stiehm, E.R. Humoral immunity in malnutrition. *Fed. Proc.*, **39**: 3093-3097, 1980.
2. Alvarado, J. & D.G. Luthringer. Serum immunoglobulins in edematous protein-calorie malnourished children. *Clin. Pediatr.*, **10**: 174-179, 1971.
3. Neumann, C.G., G.J. Lawer Jr., E.R. Stiehm, M.E. Swendseid, C. Newton, J. Hebert, A.J. Ammann & M. Jacob. Immunologic responses in malnourished children. *Am. J. Clin. Nutr.*, **28**: 89-104, 1975.
4. Aref, G.H., E.D. Bardr & A.I. Hassan. Immunoglobulins in kwashiorkor. *J. Trop. Med. Hyg.*, **73**: 186, 1970.
5. Faulk, W.D. The immunological system in health and malnutrition. *Proc. Nutr. Soc.*, **35**: 253-261, 1976.
6. Beck, J.C. & J.W.C. Johnson. Maternal administration of glucocorticoids. *Clin. Obstet. Gynecol.*, **23**: 93-113, 1980.
7. Liggins, G.C. Prenatal glucocorticoid treatment: Prevention of respiratory distress syndrome. In: *Lung Maturation and the Prevention of Hyaline Membrane Disease*. T.D. Moore, (Ed.). Proceedings of the 70th Ross Conference on Pediatric Research. Columbus, Ohio, Ross Laboratories, 1976, p. 97.
8. Varela, P., A. Marcos & J.L. Rey de Viñas. Effect of cortisol treatment in pregnant rats on cellular growth of progeny. *IRCS Med. Sci.*, **13**: 412-413, 1985.
9. Kenney, F.T., J.R. Reel, C.B. Hager & W.L. Albritton. Hormonal induction and repression. In: *Third Kettering Symposium on Regulatory Mechanisms of Protein Synthesis in Mammalian Cells*. A. San Pietro, M.R. Lamborg and P.T. Kenney (Eds.). New York, N.Y., Acad. Press., 1968, p. 119-142.
10. National Research Council. *Nutrient Requirements of Laboratory Animals*. 3rd ed. Washington, D.C., Rev. National Academy of Sciences, 1978, p. 7-37.
11. Holck, H.G.O. Dosage of drugs for rats. In: *The Rat in Laboratory Investigation*. 2nd ed. E.J. Farris and J.Q. Griffith (Eds.). New York, Halner Publishing Co., 1963, p. 301-405.
12. Neumann, U., D. Kretzler, E. Munz, K.H. Schappe & J. Ziegenhorn. Bestimmung von immunoglobulinen mit analysenautomaten. *Lab. Med.*, **2**: 62-65, 1978.
13. Henry, R.J., C. Sobel & S. Berkman. Determinación de las proteínas mediante la reacción del Biuret. En: *Química Clínica. Bases y Principios*. R.J. Henry y A. Zubizarreta (Eds.). Barcelona, Editorial Jims, 1969, p. 213-216.
14. Sokal, R.R. & F.J. Rohlf. Estimación y tests de hipótesis. En: *Biometría: Los Principios y la Práctica de la Estadística en la Investigación Biológica*. H. Blume (Ed.). Madrid, Héroes, 1979, p. 145-194.
15. Morgan, B.L.G. & D.J. Naismith. Effects on the products of conception of protein supplementation of the diets of rats. *J. Nutr.*, **107**: 1590-1594, 1977.
16. Lunn, P.G., R.G. Whitehead, T.J. Cole & S.A. Austin. The relationship between hormonal balance and growth in malnourished children and rats. *Brit. J. Nutr.*, **41**: 73-84, 1979.
17. Golden, M.H.N. Transport proteins as indexes of protein status. *Am. J. Clin. Nutr.*, **35**: 1159-1165, 1982.
18. Coward, D.J. & R.G. Whitehead. Experimental protein energy malnutrition in baby baboons. *Br. J. Nutr.*, **28**: 233-237, 1972.

19. Cohen, S. & J.D.L. Hansen. Metabolism of albumin and γ globulin in kwashiorkor. *Clin. Sci.*, **23**: 351-359, 1962.
20. Cooper, W.C., R.A. Good & T. Mariani. Effects of protein insufficiency on immune responsiveness. *Am. J. Clin. Nutr.*, **27**: 647-664, 1974.
21. Millward, D.J., P.C. Bates, B. Benoist, J.G. Brown, M. Cox, D. Halliday, B. Odedra & M.J. Rennie. Protein turnover: The nature of the phenomenon and its physiological regulation. **IV Int. Symp. Protein Metabolism and Nutrition** (Ed.), Paris, Les Colloques de l'INRA, No. 16, 1983, p. 69-96.
22. Fiegelson, P., F.L. Yu & J. Hanonne. Effect of glucocorticoids on hepatic enzyme induction and purine nucleotide and RNA metabolism. In: **The Human Adrenal Cortex**. N.P. Christy (Ed.). New York, Harper, Row, 1971, p. 257.
23. Henderson, I.C., R.E. Fischel & J.N. Loeb. Suppression of liver DNA synthesis by cortisone. *Endocrinol.*, **88**: 1471-1476, 1971.
24. Kipnis, D.M. Regulation of glucose uptake by muscle: Functional significance of permeability and phosphorylating activity. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, **82**: 354-365, 1959.
25. Aschkenasy, A. Interactions erythropoietiques. In: **Nutrition et Hematopoïèse**. Paris, Centre National de la Recherche Scientifique, 1971, p. 137-148.
26. Zeman, F.J. & E.C. Stanbrough. Effect of maternal protein deficiency on cellular development in the fetal rat. *J. Nutr.*, **99**: 274-282, 1969.
27. Miller, S.A. Protein metabolism during growth and development. In: **Mammalian Protein Metabolism**. H.N. Munro, (Ed.). New York, N.Y., Acad. Press, Inc., 1969, p. 183-233.
28. Anderson, C.G. & A. Altmann. The electroforetic serum protein pattern in malignant malnutrition. *Lancet*, **1**: 203-204, 1951.
29. Chandra, R.K. Levels of Ig G subclasses, Ig A, Ig M and tetanus antitoxin in paired maternal and foetal sera. Findings in healthy pregnancy and placental insufficiency. In: **Materno-Foetal Transmission of Immunoglobulins**. W.A. Hemmings (Ed.). London, Cambridge University Press, 1975, p. 77.
30. Chandra, R.K. Fetal malnutrition and postnatal immunocompetence. *Am. J. Dis. Child.*, **129**: 450-454, 1975.
31. Mata, L.J., R.A. Kvonmal, J.J. Urrutia & B. García. Antenatal events and postnatal growth and survival of children. Prospective observation in a rural Guatemalan village. **Proc. West. Hemisphere Nutr. Cong. IV**. P.L. White and N. Selvey (Eds.). Pub. Sciences Group Inc., 1975, p. 107-116.
32. Mata, L.J. Environmental determinants and origins of malnutrition. In: **Malnutrition and the Immune Response**. R.M. Suskind. (Ed.). New York, N.Y., Raven Press, 1977, p. 9-19.
33. Alford, C.A., S. Stagro & D.W. Reynolds. Diagnosis of chronic perinatal infections. *Am. J. Dis. Child.*, **129**: 455, 1975.
34. White, A. Integration of the effects of adrenal cortical thyroid and growth hormones in fasting metabolism. **Recent Progr. Hormone. Res.**, **4**: 153-181, 1949.
35. Silber, R.H. & C.C. Porter. Nitrogen balance liver protein repletion and body composition of cortisone-treated rats. *Endocrinol.*, **52**: 518-525, 1953.