

INFLUENCIA DE LA ADMINISTRACION DE PARATHORMONA, CALCITONINA Y TIROXINA SOBRE LA EXCRECION DE CALCIO ENDOGENO

M. MAÑAS, A. VALVERDE y M. A. LOPEZ

INTRODUCCION

La regulación hormonal de la dinámica metabólica del calcio constituye uno de los capítulos más atractivos y al mismo tiempo más conflictivos dentro del amplio campo de la endocrinología moderna. Por otra parte dentro del problema del balance de calcio, se ha dedicado una atención muy escasa a la excreción de calcio endógeno, a pesar de que se sabe que es cuantitativamente importante; esta falta de atención puede excusarse en virtud de las dificultades técnicas para su determinación experimental.

Hemos pretendido establecer el efecto de las principales hormonas, implicadas de una manera indudable en el metabolismo del calcio, sobre la excreción, tanto fecal como urinaria, de calcio endógeno. Entendemos como excreción de calcio endógeno, la eliminación del mismo medida en animales que ingieren una dieta carente en absoluto de calcio. Entre los diferentes factores hormonales que podrían afectar los parámetros estudiados hemos elegido parathormona y calcitonina por razones obvias y tiroxina por su probada relación con el crecimiento óseo.

La parathormona incrementa la absorción intestinal de calcio tanto en sujetos normales (1) como hipoparatiroides (2); este aumento podría ser debido a una estimulación del transporte activo (3) realizándose dicho incremento a través de las proteínas de transporte de la mucosa intestinal. No obstante, otros autores (4) no encuentran cambios en la absorción di-

gestiva de calcio por acción de la hormona o incluso observan una neta reducción de dicho parámetro (5).

Sobre el riñón, diversas pruebas indican que la parathormona aumenta la reabsorción tubular de calcio produciendo como consecuencia una disminución en la excreción urinaria (6) y un aumento del nivel de calcio en suero.

Los efectos renales de la calcitonina no están del todo aclarados y los resultados obtenidos dependen, en gran parte, de las dosis administradas. Así, WILLIAMS (7) con dosis bajas de calcitonina encuentra un descenso en la excreción urinaria de calcio mientras que otros autores (8), (9), (10) empleando dosis elevadas de la hormona observan un efecto hipercalcémico.

Sobre la absorción intestinal los resultados también son contradictorios, existiendo autores que no encuentran cambios tras la administración de calcitonina (11), otros que observan un incremento (12), (13) e incluso se ha descrito un efecto inhibidor de la hormona (14), (15).

En cuanto a la tiroxina se sabe que es necesaria para el normal crecimiento del esqueleto y que estimula a la vez la osteolisis y la osteogénesis (16). Sobre el riñón, la teoría más aceptada es que las hormonas tiroideas aumentan la calciuria (17), (18), (19); no se puede afirmar si se trata de una acción directa sobre el riñón o si la hipercalciuria no es el resultado pasivo de la hiperosteolisis (16). No existen muchos conocimientos acerca de la manera de actuar de las hormonas tiroideas sobre la absorción intestinal de calcio. Parece ser que la tiroxina reduce la absorción de calcio (16), (20), lo que daría lugar a un incremento de la excreción fecal que explica en parte el balance negativo típico de los hipertiroideos (21). Sin embargo otros autores (22) no encuentran ninguna reducción de la absorción intestinal de calcio en perros hipertiroideos y sugieren que las pérdidas fecales podrían ser el resultado de un aumento de la excreción endógena.

MATERIAL Y METODOS

Se han realizado cuatro experimentos:

Experimento N-1: Lote N-1. 9 ratas normales de la raza Nestlé (4 ♂ y 5 ♀), peso medio 186 g.
Lote control.

- Experimento N-2: Lote N-2. 10 ratas (5 ♂ y 5 ♀), peso medio 194 g. Inyectadas diariamente con parathormona (0,2 U/rata/día).
- Experimento N-3: Lote N-3. 9 ratas (4 ♂ y 5 ♀), peso medio 184 g. Inyectadas diariamente con calcitonina (0,6 U. M.R.C./rata/día).
- Experimento N-4: Lote N-4. 10 ratas (5 ♂ y 5 ♀), peso medio 187 g. Inyectadas diariamente con tiroxina (4 µg/rata/día).

Las dosis hormonales empleadas se han tomado de la bibliografía procurando elegir la dosis mínima de mantenimiento para evitar la interferencia de efectos más farmacológicos que fisiológicos.

Los animales estaban alojados en células individuales de metabolismo que permitían el control de ingesta y la recogida por separado de heces y orina. En todos los experimentos se utilizó un mismo tipo de dieta carente de calcio; teniendo en cuenta las necesidades en los distintos nutrientes señalados en la bibliografía para la rata, hemos ajustado la dieta con la siguiente composición en sustancia seca según análisis

Proteínas	12,10
Grasa	3,82
Fibra	8,00
Cenizas	5,80
M.E.L.N.	70,28

Como fuente proteica hemos empleado hígado de vacuno cocido lavado con agua destilada, desecado y pulverizado. Esta fuente proteica se ha elegido por ser nulo su contenido en calcio.

RESULTADOS Y DISCUSION

Los resultados de calcio fecal endógeno para los animales control coinciden con los encontrados por MURILLO (23) en el mismo tipo de ratas y utilizando la misma dieta (Tabla I). Respecto al calcio urinario endógeno nuestros resultados son también similares a los de VALVERDE y MURILLO (24) (Tabla I) para

animales de peso semejante. Esta exacta coincidencia nos hace pensar que el método empleado es idóneo para estudiar la influencia de los distintos factores hormonales ensayados.

La administración de parathormona no cambia la excreción fecal de calcio endógeno (Tabla I). Hay que tener en cuenta que la excreción fecal endógena de calcio es el resultado neto de un proceso de secreción de calcio hacia la luz intestinal y de otro proceso de reabsorción parcial del calcio segregado, y si la parathormona afecta la absorción intestinal de calcio, cabe esperar que la excreción fecal esté igualmente afectada. No hay acuerdo en la bibliografía acerca de las acciones digestivas de la parathormona; así mientras clásicamente se admitía que esta hormona incrementa el transporte activo de calcio (1), (2), algunos trabajos posteriores están en contra de esta afirmación (4) e incluso hay quien defiende un efecto contrario (5).

Puede ser que la parathormona ejerza un efecto real sobre la absorción intestinal de calcio, efecto que en nuestro caso quedaría enmascarado, pues es evidente que el exceso de parathormona circulante puede modificar la secreción de otras hormonas, y concretamente aumentar la de calcitonina, y así podrían compensarse las acciones de ambas, ya que la calcitonina, como luego veremos, aumenta la excreción endógena fecal.

La actuación de la parathormona a nivel renal es un problema especialmente conflictivo, ya que dicha hormona, por una parte, aumenta la reabsorción tubular de calcio, con lo que bajaría la excreción urinaria del ión, y por otra parte, al elevar la calcemia da lugar a que la cantidad de calcio filtrada sea mayor, de forma que si se sobrepasa la capacidad del transporte tubular, el efecto neto es una hipercalciuria. Así, no es de extrañar que diversos investigadores encuentren resultados contradictorios: aumento de la excreción urinaria de calcio (25), (26), disminución de la misma (6) o ausencia de cambios (27), (28), (29).

En nuestros ensayos, la administración de parathormona produce un incremento estadísticamente significativo ($p < 0,001$) de la excreción urinaria de calcio (Tabla I). Pensamos que la parathormona actúa desviando el calcio del esqueleto hacia la orina, y esto sólo puede explicarse a través de una elevación

de la calcemia y el consiguiente aumento en la cantidad de calcio filtrado. En efecto, tras el tratamiento con parathormona, encontramos que después de una hipocalcemia leve y pasajera, que ha sido descrita por varios autores (30), la calcemia se eleva considerablemente, después de la cuarta hora y vuelve a niveles próximos a los basales a las siete horas de la inyección (Fig. 1). Este modelo de respuesta a la hormona explica, a nuestro entender, que la excreción urinaria de calcio no sólo no se reduzca sino que aumente.

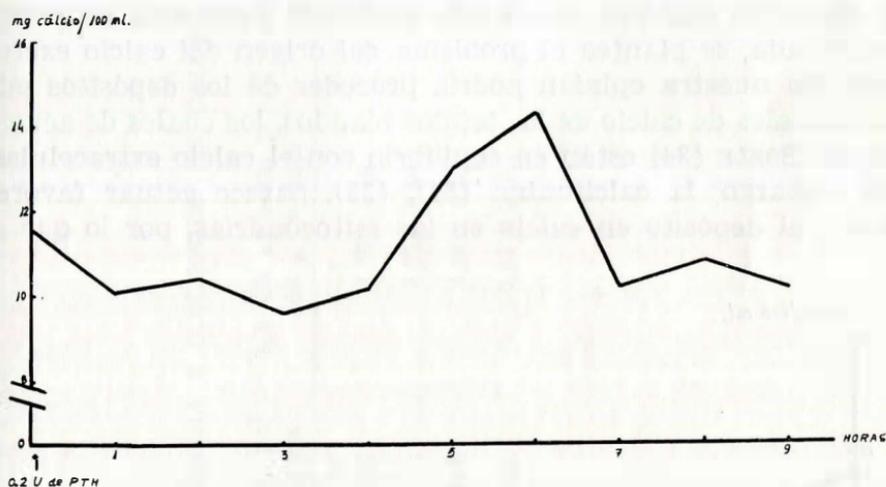


Fig. 1.—Evolución de la calcemia en ratas intactas tratadas con parathormona

Diversos autores (11), (31), (32) han demostrado que la acción hipocalcemiante de la calcitonina es independiente del intestino y que de hecho la hormona carece de efectos a nivel digestivo. No obstante, en nuestras condiciones experimentales, la calcitonina aumenta ligera pero significativamente ($p < 0,01$) la excreción endógena de calcio (Tabla I). En este sentido estamos de acuerdo con OLSON y col. (33) y con CARE (12), quienes sostienen que la calcitonina inhibe la absorción intestinal de calcio. Este efecto inhibitor podría ser explicado por un efecto no específico de la calcitonina sobre las células de la mucosa duodenal (15).

El tratamiento con tiroxina también incrementa significativamente ($p < 0,001$) la excreción fecal de calcio (Tabla I).

Se ha sugerido que las hormonas tiroideas disminuyen la absorción de calcio por una acción directa (16); no obstante, es igualmente posible que la elevación general del metabolismo energético, inducido por estas hormonas, tenga como consecuencia que los procesos de secreción de calcio hacia la luz del intestino están exacerbados.

A nivel renal, la administración de tiroxina o de calcitonina, produce una elevación significativa ($p < 0,001$) de la excreción urinaria de calcio endógeno, sin que se aprecie ningún indicio de descalcificación del hueso (Tabla I). Puesto que los animales no ingieren calcio y la excreción fecal está asimismo aumentada, se plantea el problema del origen del calcio excretado. En nuestra opinión podría proceder de los depósitos mitocondriales de calcio de los tejidos blandos, los cuales de acuerdo con BORLE (34) están en equilibrio con el calcio extracelular. Sin embargo, la calcitonina (34), (35), parece actuar favoreciendo el depósito en calcio en las mitocondrias, por lo que el

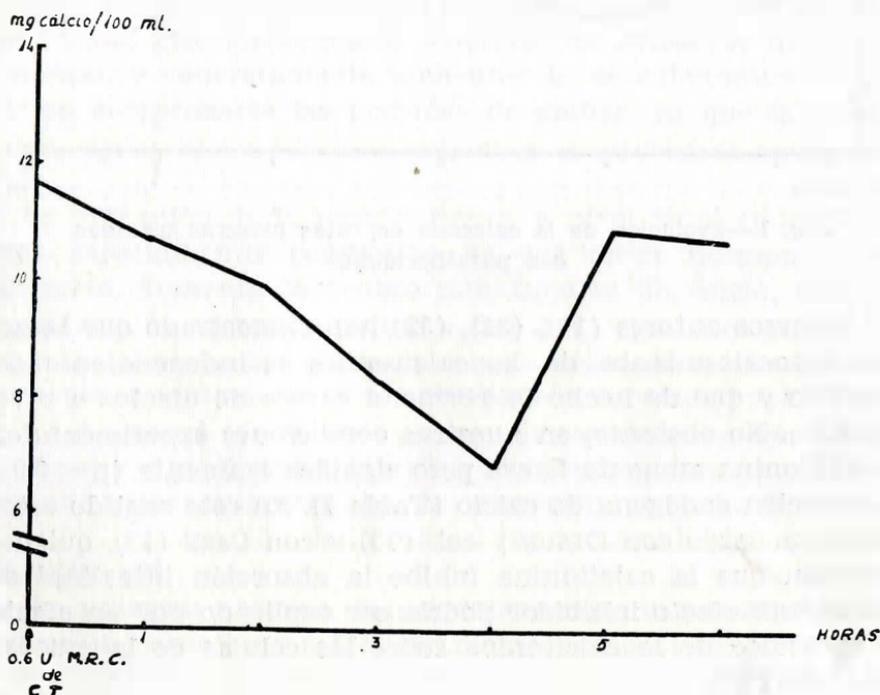


Fig. 2.—Evolución de la calcemia en ratas intactas tratadas con calcitonina

TABLA I.—EXCRECION ENDOGENA Y CONTENIDO EN CALCIO DEL FEMUR

Experimento	Peso	mg Ca fecal por g S.S. ingerida	mg Ca urinario por 100 g de peso	mg Ca por g fémur	mg Ca por g cenizas
N - 1	186,0 ± 6,16	0,17 ± 0,02	4,00 ± 0,18	203,6 ± 4,80	358,1 ± 7,28
N - 2	194,4 ± 7,94	0,17 ± 0,01	5,37 ± 0,30	191,8 ± 4,95	335,4 ± 5,16
N - 3	184,8 ± 6,68	0,23 ± 0,02	5,84 ± 0,22	198,8 ± 5,55	347,8 ± 8,47
N - 4	187,6 ± 6,07	0,22 ± 0,01	5,65 ± 0,19	201,8 ± 2,16	356,3 ± 3,86

N - 1: Ratas intactas.

N - 2: Ratas tratadas con tiroxina.

N - 3: Ratas tratadas con calcitonina.

N - 4: Ratas tratadas con parathormona.

calcio excretado bajo el efecto de esta hormona difícilmente podría proceder de dicho compartimento intracelular.

Por lo que se refiere al efecto de la tiroxina observado por nosotros no existe información sobre su posible relación con los depósitos intracelulares de calcio, aunque dada la influencia de esta hormona sobre las mitocondrias una acción de este tipo no resultaría extraña. En todo caso es conocida la hipercalcemia ocasionada por el exceso de las hormonas tiroideas, que para varios autores (16), (21) se debería a una acción directa a nivel renal. Por otra parte, también se ha descrito que la administración de calcitonina produce hipercalcemia posiblemente por inhibición de la reabsorción tubular de calcio (8), (9), (31), incluso algunos autores opinan que el efecto hipocalcémico de esta hormona se debe, al menos en parte, a su acción directa sobre el riñón (31), (7). Aunque esta teoría es muy discutida, y no disponemos de datos para apoyarla o refutarla, los resultados obtenidos por nosotros (Fig. 2) nos hablan de un rápido descenso de la calcemia, que difícilmente podría interpretarse a través de mecanismos extrarrenales.

RESUMEN

Se estudia la influencia de varios factores hormonales sobre la excreción de calcio endógeno en ratas adultas de la cepa Nestlé.

En nuestras condiciones experimentales la administración de parathormona no cambia la excreción de calcio, efecto que en nuestro caso quedaría enmascarado por un aumento en la secreción de calcitonina.

A nivel renal la administración de parathormona produce un incremento estadísticamente significativo de la excreción de calcio endógeno, que podría ser el resultado de la elevación de la calcemia.

La administración de calcitonina o de tiroxina dan lugar a un incremento en la excreción fecal y urinaria de calcio endógeno. Posiblemente la calcitonina produzca hipercalcemia e hipocalcemia actuando directamente a nivel renal e inhibiendo la reabsorción tubular de calcio.

SUMMARY

The influence of several hormonal factors on calcium, endogenous excretion was studied in adult rats.

The injection of parathyroid hormone doesn't change the fecal endogenous calcium. It may be that the parathyroid hormone have a real

effect over the intestinal absorption of calcium, effect, that in our experiments, would be masked by an increase in the calcitonine secretion.

In the kidney, the parathyroid hormone causes an increase, of endogenous calcium excretion highly significant, which it would be possible the result of the raising of the calcemia.

The administration of calcitonine or thyroxine produces an increase in the fecal and urinary excretion of endogenous calcium.

Possibly, the calcitonine produces hypercalciurie and hypocalcemia acting directly upon the kidney and inhibiting the tubular reabsorption of calcium.

RÉSUMÉ

On a étudié l'influence de quelques facteurs hormonales sur l'excretion endogene du calcium chez le rat Nestlé adulte.

En nôtre experiment l'injection de parathormone n'affecte pas l'excretion fecal endogène de calcium. Peut être la parathormone ait un vrai effet sur l'absorption intestinale du calcium, effect qui serait masqué par l'augmentation de la secretion de calcitonine.

Sur la rein, l'injection de parathormone augmente la calciuria mais il ne s'agit pas d'une action directe, mais encore, elle est le resultat de l'hypercalcemie.

L'addition de calcitonine ou thyroxine augmente l'excretion fécale et l'excretion par vole renale de calcium endogene. Peut être il s'agit d'une action directe sur le rein en reduisant la reabsorption tubulaire de calcium.

BIBLIOGRAFIA

- 1.—SABOL, J. J., SODE, J. y CANARY, J. J.: *Clin. Res.*, 17, 24, 1969.
- 2.—WILLS, M. R., WORISMAN, J., PAK, C. Y. C. y BARTTER, F. C.: *Clin. Sci.*, 39, 89, 1970.
- 3.—RIBOVICH, M. L. y DE LUCA, H. F.: *Arch. Biochem. Biophys.*, 175, 256, 1976.
- 4.—HEHRMANN, R., HAGEMANN, J., MONTZ, R. y JENTSCH, E.: *Acta Endocrinol.*, 73, 489, 1973.
- 5.—ANONIMO: *Nutr. Rev.*, 29, 257, 1971.
- 6.—MASSRY, S. G., COBURN, J. W., CHAPMAN, L. W. y KLEEMAN, C. R.: *J. Physiol.*, 214, 1403, 1968.
- 7.—WILLIAMS, C. C., MATTHEWS, E. W., MOSELEY, J. M. y MAC INTYRE, I.: *Clin. Sci.*, 42, 129, 1972.
- 8.—ALDRED, J. P., ROGINSKY, K. R. y BASTIAN, J. W.: *Proc. Soc. exp. Biol. Med.*, 134, 1175, 1970.
- 9.—ARDAILLOU, R., FILLASTRE, J. T., MILHAUD, G., RONSSSELET, F., DELAUNZY, F. y RICHEL, G.: *Proc. Soc. exp. Biol. Med.*, 131, 56, 1969.
- 10.—COCHRAN, M., PEACOCK, M., SACKS, G. y NORDIN, B. E. C.: *Brit. Med J.* i, 135, 1970.

- 11.—CRAMER, C. G., PARKES, C. O. y COPP, D. H.: *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, *47*, 181, 1969.
- 12.—CARE, A. D.: *Fedn. Proc. Fedn Am Socs. exp. Biol.*, *29*, 253, 1970.
- 13.—OLSON, E. B. (Jr), DE LUCA, H. F. y POTTS, J. T. (Jr.): *Endocrinology*, *90*, 151, 1972.
- 14.—BARLET, J. P.: *Proc. of the 9th. Eur. Symp. on calcified Tissue. Baden 1973*.
- 15.—SWAMINATHAN, R., KER, J. y CARE, A. D.: *J. Endocrinol.*, *61*, 83, 1974.
- 16.—BENICHOV, C. y MERY, C.: *Sem. Hôp. Paris.* *47*, 1625, 1971.
- 17.—COOK, P. B., NASSIN, J. R. y COLLINS, J.: *Quart. J. Med.*, *28*, 505, 1959.
- 18.—KLEEMAN, C. R., TUTTLE, S. y BASSET, S. H.: *J. Clin. Endocr. Metab.*, *18*, 477, 1958.
- 19.—KRANE, S. M., BROWNELL, G. L., OCHOA, E. y AUSSENARD, C.: *Sem. Hop.*, *51*, 1333, 1975.
- 20.—BIDEULPH, D. M. y HIRSCH, P. F.: *Endocrinology*, *92*, 1328, 1973.
- 21.—RALL, J., PEARSON, O., LIPSETT, M. y RAWSON, R.: *J. Clin. Endocr.*, *16*, 1299, 1956.
- 22.—ADAMS, P. y JOWSEY, J.: *Endocrinology*, *81*, 735, 1967.
- 23.—MURILLO, A.: Tesis Doctoral, Universidad de Granada, 1966.
- 24.—VALVERDE, A. y MURILLO, A.: *Arts Pharmaceutica*. (En prensa).
- 25.—BACCAN, J. A., PATRICK, H. y HANSARD, S. L.: *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, *93*, 349, 1956.
- 26.—FEINELATT, J., BELANGER, L. F. y RASMUSSEN, H.: *Am. J. Physiol.*, *218*, 1624, 1970.
- 27.—GILL, J. R. (Jr.), BELL, N. H. y BARTTER, F. C.: *J. appl. Physiol.*, *22*, 136, 1967.
- 28.—PULLMAN, T. N., LAVENDER, A. R., AHO, I. y RASMUSSEN, H.: *Endocrinology*, *67*, 570, 1960.
- 29.—TAMALGE, R. V. y KRAINTZ, F. W.: *Proc. Soc. exp. Biol.*, *87*, 263, 1954.
- 30.—PARSONS, J. A. y ROBINSON, C. J.: *Nature*, *230*, 581, 1971.
- 31.—KENNY, A. D. y HEISKELL, C. A.: *Proc. Soc. exp. Biol. Med.*, *120*, 269, 1965.
- 32.—KRAWITT, E. L.: *Proc. Soc. exp. Biol. Med.*, *125*, 1084, 1967.
- 33.—LANCER, S. R., BOWSER, E. N., HARGIS, G. K. y WILLIAMS, G. A.: *Endocrinology*, *98*, 1229, 1976.
- 34.—BORLE, A. B.: "Les Hormones et le calcium". Ed. L'expansion, 1971, pág. 5.
- 35.—BORLE, A. B.: Symposium International sur le phosphate inorganique. Physiologie et Physiopathologie. Tomado de: BORLE, A. B. "Les hormones et le calcium". Ed. L'Expansion, 1971, pág. 5.