

Influencia de la duración del tratamiento en la interacción As-Cr a nivel del contenido de glucosa y colesterol plasmático

Influence of treatment period on the effect of As-Cr interaction on plasma glucose and cholesterol levels

AGUILAR, M. V.; GONZÁLEZ, M. J. y MARTÍNEZ-PARA, M. C.

Departamento de Nutrición y Bromatología. Facultad de Farmacia. Universidad de Alcalá de Henares. 28871 Alcalá de Henares. Madrid. España.

RESUMEN

En este trabajo se ha estudiado cómo influye la duración del período de tratamiento sobre el efecto que en los niveles plasmáticos de glucosa y colesterol total tiene la interacción de As-Cr. Se han tratado ratas Wistar macho en crecimiento con 5 g/g de comida de As (As_2O_3) y/o Cr(CrCl_3) durante dos períodos de tiempo distintos: 6 y 12 semanas. Los resultados obtenidos muestran que la interacción As-Cr no afecta prácticamente al metabolismo glucídico en ninguno de los dos períodos estudiados: 96,61 vs 98,76 y 99,66 vs 100,01, respectivamente. Sin embargo, en los niveles de colesterol total la administración de Cr compensa, en los dos períodos, la acción ejercida por el As, acción que tras 12 semanas de tratamiento es claramente tóxica duplicando los niveles detectados en el grupo control.

Palabras clave: Arsénico. Cromo. Interacción. Glucosa. Colesterol. Período de tratamiento.

ABSTRACT

The influence of treatment period on the effect of As-Cr interaction on plasma glucose and cholesterol levels has been studied. Growing Wistar rats have been dosed with 5g/g food of As(As_2O_3) and/or Cr(CrCl_3), for two periods of time. 6 and 12 weeks. The results show that As-Cr interaction has not significant effect on glucose levels at two periods (96.61 vs 98.76 y 99.66 vs 100.01, respectively). However, Cr administration compensates the effect produced by As on cholesterol levels in all the cases. After 12 weeks of treatment the As produces a toxic action and the plasma cholesterol levels are twice higher than the control group.

Key words: Arsenic. Chromium. Interaction. Glucose. Cholesterol. Treatment period.

Recibido: 20-4-1995.

Aceptado: 31-5-1995.

BIBLID [0004-2927(1995) 36:2; 237-242]

INTRODUCCIÓN

En estudios anteriores efectuados por nuestro equipo se ha comprobado la existencia de interacciones entre el As (V) y As (III) con el Cr tanto en estado trivalente como hexavalente (1-4). Estas interacciones que tienen lugar, fundamentalmente a nivel de absorción y distribución repercuten en la función biológica de estos dos elementos, p. e., en el metabolismo proteico, glucídico y lipídico (3). Las consecuencias fisiológicas de estas interacciones pueden resultar beneficiosas o nocivas para el individuo tratado; parece que el Cr puede tener cierto papel protector del efecto tóxico ocasionado por el As (3).

Dado que estos dos elementos minerales tienen carácter acumulativo, la duración del tratamiento puede acarrear efectos fisiológicos distintos, tal y como se ha constatado en el catabolismo de proteínas (datos sin publicar). Por ello en este trabajo se pretende hacer una comparación del efecto que la interacción de As-Cr tiene en los niveles plasmáticos de colesterol total y de glucosa tras un tratamiento subcrónico (6 semanas) y otro crónico (12 semanas) en ratas Wistar macho en fase de crecimiento.

MATERIALES Y MÉTODOS

Ratas Wistar macho recién destetadas (Charles River) (n=20), con pesos de 40 g, aproximadamente, fueron divididas, aleatoriamente, en diferentes grupos según un diseño factorial 2 x 2 x 2. Los animales fueron tratados, por vía oral, con dos dosis de As(V) (0 ó 5 g/g de alimento como As_2O_5) y dos de Cr(III) (0 ó 5 g/g de alimento como $CrCl_3$) durante dos periodos de tiempo diferentes: 6 (Experimento 1) y 12 semanas (Experimento 2).

En todos los casos los animales tuvieron libre acceso al agua y a la bebida. La comida fue proporcionada por Panlab (Barcelona) (Tabla 1).

Las condiciones ambientales en las que se mantuvieron las ratas durante el estudio fueron las establecidas por la C. E. E. (5).

Al final de cada experimento las ratas fueron anestesiadas con éter y sacrificadas por exanguinación de la vena aorta descendente con una jeringa.

Tabla 1.—Composición de la dieta basal (Panlab).

ENERGÍA (Kcal/Kg)	59,7
HUMEDAD %	12,0
PROTEÍNAS %	17,2
GRASA %	2,7
GLÚCIDOS %	59,7
FIBRA %	3,9
MINERALES %	4,4

heparinizada. Los niveles de glucosa se determinaron mediante el método enzimático GOD-PAP (Boehringer Mannheim GmbH, ref. 166391) y los de colesterol mediante la formación de un cromógeno con anhídrido acético y ácido sulfúrico (Boehringer Mannheim GmbH, ref. 124095).

Los resultados obtenidos se han expresado como media \pm DE. Todos estos resultados se sometieron a un análisis estadístico mediante el programa Base de datos bioestadístico Sigma, y se incluyó un análisis de varianza (ANOVA)(6)

RESULTADOS

Los resultados obtenidos en los dos experimentos se recogen en las tablas 2 y 3. Al comparar los niveles detectados en las ratas de los grupos control tras 6 semanas (fase de crecimiento) y tras 12 semanas de tratamiento (fase adulta) se comprueba que los niveles de colesterol varían en función de la edad. Se han encontrado niveles superiores de colesterol plasmático en la rata en crecimiento ($64,06 \pm 5,58$) que en la adulta ($47,27 \pm 6,85$). Al hacer la comparación intragrupo, en el experimento 1 se constata, en todos los casos, una disminución del contenido de colesterol total plasmático, aunque tan sólo en el grupo de animales tratados con As la disminución es significativa ($p < 0,05$). En cuanto al efecto producido por la administración conjunta de As y Cr se ha observado una respuesta intermedia a la producida por cada uno de estos elementos (Fig. 1). Al

Tabla 2.—Contenido de colesterol total plasmático (mg/dl) tras seis (Experimento 1) y doce semanas (Experimento 2) de tratamiento con As y/o Cr.

<i>Grupo</i>	<i>Experimento 1</i>	<i>Experimento 2</i>
Control	64,06 \pm 5,58	47,27 \pm 6,85
Arsénico	43,07 \pm 3,91 ^a	96,83 \pm 14,88 ^b
Cromo	52,67 \pm 4,06	39,10 \pm 6,11 ^c
Arsénico-Cromo	49,85 \pm 7,24	46,69 \pm 9,36 ^d

^a diferencias con respecto a su grupo control $p < 0,05$

^b diferencias con respecto a su grupo control $p < 0,01$

^c diferencias con respecto a su grupo control $p < 0,1$

^d diferencias con respecto al grupo tratado con 5g/g de As $p < 0,05$

Tabla 3.—Contenido de glucosa plasmática (mg/dl) tras seis (Experimento 1) y doce semanas (Experimento 2) de tratamiento con As y/o Cr.

<i>Grupo</i>	<i>Experimento 1</i>	<i>Experimento 2</i>
Control	98,76 \pm 1,45	100,01 \pm 0,94
Arsénico	100,07 \pm 1,35	100,15 \pm 1,13
Cromo	99,98 \pm 0,12	97,98 \pm 0,73
Arsénico-Cromo	96,61 \pm 1,29	99,66 \pm 0,84

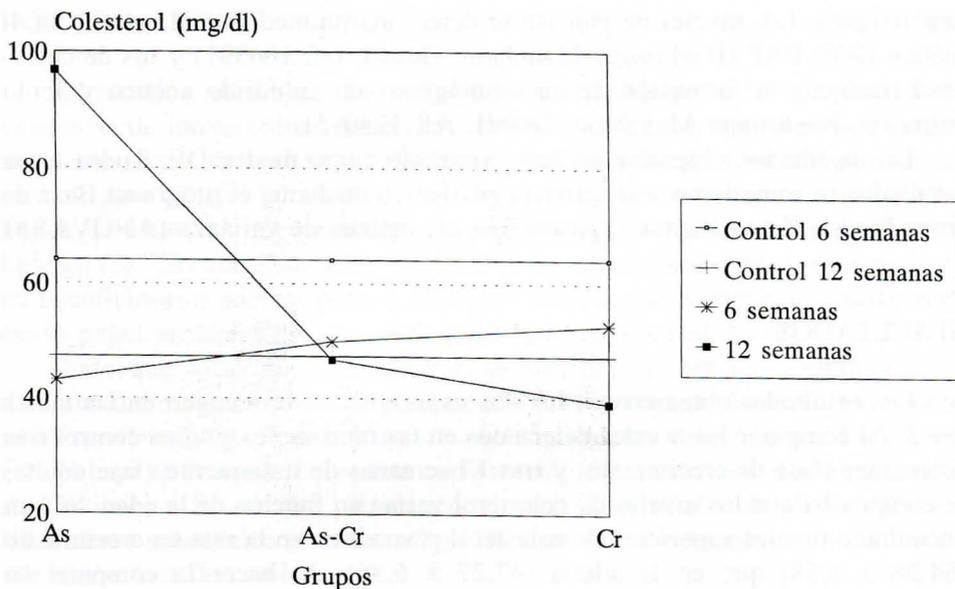


Fig. 1.—Efecto de la interacción As-Cr en los niveles de colesterol plasmático.

cabo de 12 semanas de tratamiento el efecto de las distintas suplementaciones ha sido completamente diferente ya que el As no sólo no origina una disminución del contenido en plasma de colesterol total sino que incluso duplica los valores detectados en el grupo control. El que sí provoca un descenso en estos niveles es el cromo, quien disminuye dicho contenido en un 17,27%, disminución similar a la habida tras 6 semanas de tratamiento. Efecto contrario se produce en las ratas tratadas con As-Cr en las que se observa una recuperación de los niveles normales (Tabla 3).

Respecto a la glucosa, sus niveles plasmáticos han resultado ser independientes de la edad (tablas 2 y 3) ya que los valores encontrados en los grupos control son similares en los dos períodos estudiados (98,76 vs 100,01). Tampoco afecta el tratamiento con As y/o Cr ya que tan sólo se han detectado diferencias significativas ($p < 0,05$) entre el grupo tratado con As ($100,07 \pm 1,35$) y con As-Cr ($96,61 \pm 1,29$).

DISCUSIÓN

Las variaciones en función de la edad encontradas en este trabajo para los niveles plasmáticos de colesterol total no son paralelas a las derivadas de un estudio realizado en Nueva York sobre personas de origen europeo en las que se encontró una elevación desde la niñez (2 g/l) a la edad adulta (2,5 g/l) para

volver a disminuir de nuevo en la edad avanzada (7). Sin embargo sí coinciden con los de Rafstedt y Swahn (8) y de Eggstein (9) donde los niños de 2-14 años tenían niveles superiores, 1,88 g/l, que los adultos de 20-35 años (1,78 g/l) o con los referidos por la American Academic of Pediatrics (10). En nuestros datos, la influencia de la edad es prácticamente el único factor que incide en dichas variaciones, mientras que en los estudios antes mencionados un factor importante y que puede enmascarar los datos aportados, es el distinto tipo de dieta de las personas objeto del estudio.

El cromo provoca una disminución de los niveles de colesterol total similar tras los dos períodos de exposición.

Donde sí influye poderosamente la duración del período de tratamiento es en la acción del As en estas ratas en crecimiento. Cuando el tratamiento tiene una duración de 6 semanas (estudio subcrónico) hay una disminución del contenido de colesterol que puede deberse a la inhibición del complejo enzimático piruvato deshidrogenasa (11). Además en este corto período la acción tóxica de este elemento todavía no se ha manifestado, pero al aumentar el tiempo de estudio la concentración del As en los diferentes órganos, fundamentalmente en hígado, es tan elevada como para producir degeneración grasa con el consiguiente aumento del colesterol plasmático (12).

Respecto a la influencia de la administración de As sobre la acción del cromo se ha comprobado que en los dos experimentos la respuesta es intermedia, obteniendo, incluso, valores similares (49,85 vs 46,69). Sin embargo, en la interacción si consideramos cuál es el elemento que desempeña el efecto principal en dicha interacción, los resultados pueden ser contradictorios. Tras seis semanas de tratamiento tanto el As como el Cr disminuyen los niveles de colesterol mientras que a las 12 semanas dichos niveles de colesterol inducidos por el As, como ya se ha mencionado anteriormente, llegan incluso a duplicar los niveles obtenidos en los controles; es decir, tiene un efecto totalmente opuesto al obtenido a las seis semanas. Así pues al considerar estos resultados se comprueba la existencia de una interacción, interacción que debe ser de tipo cinética ya que, como se ha demostrado en trabajos anteriores, se producía una alteración en la concentración tisular tanto de As como de Cr: el As disminuía los niveles de Cr mientras que éste aumentaba el contenido en As. Si fuera éste el único tipo de interacción, tanto a las seis como a las doce semanas de tratamiento los resultados deberían ser diferentes a los aquí obtenidos. A las seis semanas se tendría que producir una disminución mayor de contenido de colesterol total plasmático mientras que a las doce semanas debería ser superior a los valores encontrados en el grupo de animales tratados solamente con As (96,83).

Si, por el contrario, predominara el efecto del Cr como el As disminuye sus niveles tisulares, fundamentalmente a nivel hepático, disminuiría también su efecto sobre el contenido lipídico. Esto último tan sólo ocurre tras 12 semanas de tratamiento.

Por consiguiente, y tras los valores de colesterol total obtenidos en este trabajo, se puede decir que la interacción entre el As y el Cr no solamente es de tipo cinético como se indicaba en un trabajo anterior, si no que también puede intervenir un componente dinámico funcional inespecífico.

En cuanto a las repercusiones que sobre la glucemia tiene dicha interacción hay que decir que tanto a las seis como a las doce semanas, es insignificante, en contra de lo que cabía esperar tras consultar la bibliografía relacionada (13-18). Estos datos ya se habían puesto de manifiesto en trabajos anteriores, y que resultan ser independientes del tiempo de tratamiento.

En definitiva, al considerar globalmente este estudio, lo que se observa es que el Cr modera, en los dos experimentos realizados, el efecto inducido por el As sobre los niveles de colesterol, independientemente del tiempo, mediante una interacción potencialmente cinética y dinámica. Esto, tras un tratamiento crónico sería beneficioso para la salud del individuo interacción que debido a la ineficacia tanto del Cr como del As, individualmente, no afecta a la regulación glucídica.

BIBLIOGRAFÍA

- (1) COBO, J. M., AGUILAR, M. V. y MARTÍNEZ PARA, M. C.: *Nutr Res* (1995), **15**:555-564.
- (2) GONZÁLEZ, M. J., AGUILAR, M. V. y MARTÍNEZ PARA, M. C.: *Vet Human Toxicol* (1995), **37**:131-136.
- (3) GONZÁLEZ, M. J., MARTÍNEZ PARA, M. C., JORGE, A. y AGUILAR, M. V.: *Actas Congreso del Mediterráneo Latino* (1994) (en prensa).
- (4) GONZÁLEZ, M. J., AGUILAR, M. V. y MARTÍNEZ PARA, M. C.: *Rev Toxicol* (1995) (en prensa).
- (5) C. E. E. Council Directive 86/699 C. E. E.
- (6) FERNÁNDEZ-PERIS, E., MOLINERO-CASARES, C. M. y MOREU-ABOAL, E.: Sigma. Base de datos bioestadísticos para un ordenador personal (1986). Horus Hardware, Madrid.
- (7) SCHAEFER, L. E.: *Amer J Med* (1964), **36**:262.
- (8) RAFSTEDT y SWAHN: *Acta Pediat. (Uppsala)*. (1954), **43**:221.
- (9) EGGTEIN, M.: *Klin. Wschr.* (1955), **43**:1031.
- (10) AMERICAN ACADEMIC OF PEDIATRICS. Committee on Nutrition. Prudent life-style for children dietary fat and cholesterol pediatrics (1986), **78**:521-5.
- (11) EL BAHRI, L. and BEN ROMDANE, S.: *Vet Hum Toxicol* (1991), **33**:259-264.
- (12) REILLY, C.: "Metals Contamination of Foods" (1980). Applied Science Pub. LTD. London.
- (13) BOQUIST, L., BOQUIST, S. and ERICSSON, I.: *Diabetes* (1988), **37**:89-98.
- (14) PASTERNAK, C. A.: *Indian J Biochem Biophys* (1990), **27**:363-364.
- (15) REICHL, F. X., KREPPPEL, H., SZINICZ, L., FICHTL, B. and FORTH, W.: *Vet Human Toxicol* (1991), **33**:230-235.
- (16) HUNDER, G., NGUYEN, P. T., SCHUMANN, K. and FICHTL, B.: *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* (1993), **80**:83-92.
- (17) ANDERSON, R. A., BRYDEN, N. A. and POLANSKY, M. N.: *Nutr Research*, Suppl. I (1985), 560-563.
- (18) CUPO, M. A. and DONALDSON, W. E.: *Poultry Sci* (1987), **66**:120-126.