

Borbolla, A.G.* y Knabe, D.A.

Departamento de Producción Animal: Cerdos U.N.A.M. y Animal Science

Department, Texas A&M University, College Station, T

INTRODUCCION

La repentina separación del lechón de la madre al momento del destete, combinada con el consecuente retiro de la leche materna y la reagrupación con cerdos de distintas camadas, producen en el lechón un agudo estrés psicológico y físico al cual el animal se debe de adaptar. El cerdo es catalogado como una especie susceptible al estrés en la cual, situaciones medioambientales cotidianas (ej. transporte o destete), estimulan el sistema nervioso central resultando en una marcada liberación de glucocorticoides. Esta aguda secreción puede ocasionar condiciones agudas o crónicas que pueden resultar en la muerte.

Los glucocorticoides producen profundas modificaciones en el metabolismo de carbohidratos (Sapolsky et al., 1986), intercambio orgánico de aminoácidos (Muhlbacher et al., 1984; Souba et al., 1985), así como en los requerimientos energéticos de la células (Souba et al., 1985). Como resultado, los niveles de sustratos energéticos circulantes son aumentados lo cual produce un rápido incremento en la disponibilidad de energía y pospone al anabolismo hasta que la situación estresante se encuentre bajo control (Sapolsky et al., 1986). Este agudo estado catabólico también se caracteriza por una pérdida de la proteína corporal lo cual resulta en una elevación en las concentraciones de aminoácidos (Muhlbacher et al., 1984), y un incremento en el flujo sanguíneo y la toma de aminoácidos por parte del intestino delgado (Souba y Wilmore, 1985) para responder a las aumentadas demandas de este órgano durante la exacerbada secreción de glucocorticoides (Souba et al., 1985). Además de estos efectos, los glucocorticoides incrementan el transporte a través de la membrana del enterocito (Souba et al., 1985), la actividad enzimática (Fox et al., 1988; Chapple et al., 1989; Sarantos et al., 1992), la liberación de aminoácidos por parte del intestino delgado (Souba y Wilmore, 1985), y la aceleración en la maduración de este órgano (Henning et al., 1979).

Park y colaboradores (1994) administraron dexametasona a ratas y encontraron una disminución de peso y una reducción en el contenido de DNA y proteína en la mucosa del duodeno, yeyuno e ileum. Estos investigadores concluyeron que la administración exógena de dexametasona puede inhibir el crecimiento de la mucosa y la hiperplasia al afectar los niveles de hormonas (Factor del crecimiento de la insulina, IGF1, y otros subtipos) que actúan como factores de crecimiento de la mucosa. En el cerdo afectado por un fuerte estrés debido al destete, se observa una reducción en la proliferación celular y una disminución en el porcentaje de la síntesis proteica han sido observados (Albinsson y Yerson, 1990).

También se ha reportado un daño morfológico en el intestino delgado en respuesta a grandes concentraciones de glucocorticoides. Ader (1962), y Erdosouna et al. (1967) reportaron que en ratas destetadas precozmente desarrollaron una erosión en la mucosa gástrica. Igualmente en el cerdo, se ha establecido una relación entre el estrés al destete y los cambios morfológicos en la mucosa del intestino delgado.

Albinsson y Yerson, (1990) reportaron que cerdos expuestos al destete y a un nuevo ambiente social, exhibieron un incremento en la división celular de las criptas y una disminución en la altura de las vellosidades. La reducción del estrés por medio de drogas sicotrópicas tales como la amperozida, normaliza la altura de las vellosidades y restaura el crecimiento en cerdos afectados disminuyendo al mismo tiempo el nivel de cortisol en el plasma (Albinsson y Yerson, 1990). Stanton y Mueller (1976) sugirieron que los cambios observados en el intestino delgado inmediatamente después del destete podrían ser iniciados por reacciones de estrés mediadas por el sistema nervioso central las cuales ocasionaban una marcada producción de hormona liberadora de corticosteroides y consecuentemente, se presentaba un incremento en el nivel de cortisol plasmático produciendo un estado catabólico en el cual la proteína corporal es dirigida a la producción de energía (Albinsson y Yerson, 1990).

Glutamina v Glucocorticoides

Los glucocorticoides son hormonas que desencadenan una serie de reacciones en el organismo como la aceleración del metabolismo intestinal observado durante el estrés intenso (Souba et al., 1990), el incremento en la captación de glutamina por este órgano (Souba et al., 1985; Wilmore et al., 1988), la modificación de su metabolismo (Souba y Wilmore, 1985), y el incremento en la susceptibilidad a las infecciones debido a la permeabilidad intestinal (Spitz et al., 1994).

La secreción de glucocorticoides también incrementa la liberación de glutamina por parte del músculo (Muhlbacher et al., 1984), y pulmones así como un incremento en la liberación de este aminoácido por parte de los riñones (Souba, 1992). Durante situaciones de estrés intenso, la glutamina liberada por el músculo es enviada por la sangre al intestino delgado (Wilmore et al., 1988). Cuando las reservas musculares de este aminoácido se acaban, las concentraciones sanguíneas disminuyen (Lacey y Wilmore, 1990) y no puede satisfacer las necesidades de este aminoácido por otros órganos. Si la deficiencia continua, como es el caso durante el estrés prolongado o un inadecuado soporte nutricional, cambios morfológicos y nutricionales son observados (Lacey y Wilmore, 1990), principalmente en células con una especial necesidad para la glutamina como los enterocitos. Además, el efecto de la administración exógena de glucocorticoides sobre el nivel de glutamina en el plasma y la concentración intracelular de este aminoácido, se observa en un corto periodo después de su administración. Muhlbacher et al. (1984) usando una infusión de dexametasona en un músculo de perro, observó una progresiva disminución de glutamina casi

al inicio de la administración.

Substratos Energéticos del Epitelio de la Mucosa del Intestino Delgado

La estabilidad de la estructura celular y microscópica del epitelio del intestino delgado del cerdo lactante sugieren que la leche de la cerda puede contener nutrientes específicos o factores de crecimiento esenciales para la integridad de la mucosa epitelial. Poca información está disponible concerniente al nutriente o nutrientes específicos en la leche responsables de mantener la integridad del epitelio intestinal. La intensa proliferación de las células en la cripta, el continuo proceso digestivo, y el concomitante reemplazo de células en la vellosidad sugieren un acelerado metabolismo en el epitelio del intestino delgado. Para apoyar esta acelerada función metabólica, las células epiteliales requieren de un continuo suplemento de substratos energéticos. La falta de estos afectará la sobrevivencia y el propio funcionamiento de estas células. El suplemento de los substratos energéticos específicos utilizados por el intestino delgado podría prevenir las alteraciones morfológicas que este órgano sufre al destete.

El marcado incremento en la concentración de glutamina libre en la leche de la cerda a comparación del calostro (Wu y Knabe, 1994), el incremento en la síntesis de citrulina (un metabolito intermedio de la oxidación de la glutamina) en enterocitos incubados (Wu et al., 1994) de cerdos destetados en comparación con los de lechones destetados, podrían indicar un posible incremento en el requerimiento de glutamina por el intestino delgado del cerdo conforme este órgano madura. Estudios realizados utilizando las diferencias de metabolitos entre la arteria y la vena del yeyuno reportan que la glutamina fue el único aminoácido que fue tomado por el intestino delgado en cerdos lactantes y destetados (Wu et al., 1994). Por lo tanto, la suplementación de los substratos energéticos de mayor uso en el intestino delgado durante un periodo de fuerte demanda de estos, como lo es el destete, podría reducir o prevenir la marcada destrucción que la mucosa de este órgano sufre durante este evento.

OBJETIVOS

1. Cuantificar el incremento en el cortisol plasmático debido al estrés del destete.
2. Determinar si la inyección de dexametasona, un corticosteroide sintético, al destete afecta el rendimiento y la morfología intestinal de cerdos lactantes y destetados.
3. Determinar si la suplementación postdestete de glutamina y glucosa alterará la absorción de nutrientes y la morfología intestinal.

MATERIALES Y METODOS

Experimento 1

Objetivo: Determinar los efectos del destete sobre los niveles de cortisol.

45 lechones destetados a los 21 días de edad

9 lechones por corral

Dieta simple a base de Maíz-Soya (Cuadro 1)

Muestras sanguíneas obtenidas a los días -1, 1, 3 y 5 después del destete

Cortisol plasmático medido con la técnica de radioinmunoensayo kit comercial (RIA-Coat-A-Count(g))

Experimento 2

Objetivo: Determinar si el tipo de la dieta postdestete afecta los niveles de cortisol plasmático.

48 lechones destetados a los 28 días de edad

Seis cerdos/Corral; 4 corrales/dieta

Dietas simple o compleja (Cuadro 1)

Muestras sanguíneas tomadas a los días -1, 1, 3, 5, 11 y 15 después del destete

Cortisol plasmático medido con un kit comercial similar al Exp 1

Experimento 3

Objetivo: Determinar si los niveles, equiparables a un estrés psicológico, de un glucocorticoide al destete afectará el rendimiento postdestete.

128 cerdos destetados a los 28 días de edad 4 corrales de 8 cerdos/tratamiento Una única inyección al destete de dexametasona sódica Tratamiento: 0, .2, .4 o .6 mg/kg peso corporal equivalentes al 0, 5, 10 o 15 mg de cortisol/kg peso corporal 28 días de duración

Experimento 4 y 5

Objetivos:

Determinar si los niveles, equiparables a un estrés psicológico, de un glucocorticoide afectará la absorción de xilosa y la morfología intestinal de cerdos lactantes y al destete.



PAPEL DE LAS CORTICOSTEROIDES
EN EL RETARDO DEL CRECIMIENTO
DEL CERDO RECEN
ELEVADO Y EL EFECTO DE LA
IMPLEMENTACION DE GLUTAMINA
EN LA INTEGRIDAD INTESTINAL

Determinar si la suplementación de cantidades equimolares de glucosa y glutamina (la principal fuente de energía utilizada por el intestino delgado) en el agua, afectará la absorción de xylosa o la morfología intestinal al destete.

Lechones de 21 días de edad al inicio de los experimentos

36 lechones usados en cada experimento

6 cerdos/tratamiento

Tratamientos:

1) Cerdos lactantes 2) Cerdos lactantes inyectados con .2 mg dexametasona (DEX)/kg peso corporal a los 21 días 3) Cerdos destetados 4) Cerdos destetados inyectados con .2 mg DEX/kg peso corporal a los 21 días. 5) Cerdos destetados con 1% de glutamina en el agua 6) Cerdos destetados con 1.12% de glucosa en el agua

Experimento 4- La absorción de xylosa medida a los 5 días después del destete

Experimento 5- La altura de las vellosidades y la profundidad de las criptas del duodeno y el ileum medidas a los 5 días después del destete

RESULTADOS

1) La concentración plasmática de cortisol incrementó cuadráticamente ($P < .01$) después del destete en experimentos 1 y 2 (Cuadro 2). Comparados con los niveles previos al destete, las concentraciones de cortisol se duplicaron un día después del destete para retornar a los niveles cercanos al predestete al día 5 del postdestete. La dieta no afectó los niveles de cortisol en el experimento 2.

2) La inyección de dexametasona al destete no afectó el rendimiento del animal en el experimento 3 (Cuadro 3).

3) La inyección de .2 mg de dexametasona redujo ($P < .05$) la absorción de xylosa en lechones lactantes y pareció reducir la absorción de xylosa en los animales destetados (Exp. 4, Cuadro 4). La altura de las vellosidades y la profundidad de las criptas de lechones lactantes y destetados no fueron afectadas por la administración de dexametasona (Exp. 5, Cuadro 4).

4) La administración de 1.12% de glucosa durante el postdestete redujo la absorción de xylosa, pero no afectó la morfología intestinal (Cuadro 4).

5) La administración de 1% de glutamina no afectó la absorción de xylosa, la morfología intestinal del yeyuno ni la altura de las vellosidades del duodeno. La suplementación de glutamina evitó el incremento en la profundidad de las criptas intestinales encontrados en cerdos destetados.

CONCLUSIONES

1. El destete produjo un aumento, en más del doble, en la concentración de cortisol un día después del destete.

2. La administración de un glucocorticoide sintético, dexametasona, para simular el incremento en la concentración de cortisol, no afectó el rendimiento productivo ni la morfología intestinal en animales destetados, pero redujo la absorción de xylosa. Esto sugiere la posibilidad de que el incremento en el nivel de cortisol no es la causa primaria de la falta de crecimiento observada después del destete.

3. La administración de glucosa y glutamina, los substratos energéticos primarios del intestino delgado, en el agua durante el postdestete tuvo mínimos efectos sobre la morfología intestinal.

LITERATURA CITADA

- Ader, R. 1962. Social factors affecting emotionality and resistance to disease in animals: III. Early weaning and susceptibility to gastric ulcers in the rat, a control for nutritional factors. *J. Comp. Physiol. Psychol.* 55:600.
- Albinsson, A. R. M., and G. K. A. Anderson. 1990. Subclinical characteristics of the wasting pig syndrome. *Res. Vet. Sci.* 49:71.
- Chapple, R. P., J. A. Cuaron, and R. A. Easter. 1989c. Response of digestive carbohydrases and growth to graded doses and administration frequency of hydrocortisone and adrenocorticotrophic hormone in nursing piglets. *J. Anim. Sci.* 67:2974.
- Erdosouna, R., V. Flandera, J. Krecek, and P. Welner. 1967. The effect of premature weaning on the sensitivity of rats to experimental erosions of the gastric mucosa. *Physiol. Bohemoslov.* 16:400.
- Fox, A. D., S. A. Kripke, J. M. Berman, R. M. McGintey, R. G. Settle and J. L. Rombeau. 1988b. Dexamethasone administration induces increased glutaminase specific activity in the jejunum and colon. *J. Surg. Res.* 44:391.
- Henning, S. J., S. P. Chang, and E. Gisel. 1979. Ontogeny of feeding controls in suckling and weaning rats. *Am. J. Physiol.* 237:R187.
- Lacey, J. M. and D. W. Wilmore. 1990. Is glutamine a conditionally essential amino acid? *Nutr. Rev.* 48:297.
- Muhlbacher, F., C. R. Kapadia, M. F. Colpoys, R. J. Smith, and D. W. Wilmore. 1984. Effects of glucocorticoids on glutamine metabolism in skeletal muscle. *Am. J. Physiol.* 247:E75.
- Park, J. H., R. H. McCusker, H. Mohammadpour, D. J. Blackwood, M. Hrbek and J. A. Vanderhoof. 1994. Dexamethasone inhibits mucosal adaptation after small bowel resection. *Am. J. Physiol.* 266:G497.
- Sapolski, R. M., L. C. Krey, and B. S. McEwen. 1986. The neuroendocrinology of stress and aging: The glucocorticoid cascade hypothesis. *Endocrine Rev.* 7:284.
- Sarantos, P., A. Abouhamze, and W. W. Souba. 1992. Glucocorticoids regulate intestinal glutaminase expression. *Surgery* 112:278.
- Souba, W. W. 1992. Physiologic and biochemical importance of glutamine: An overview. In: *Glutamine: Physiology, Biochemistry and Nutrition in Critical Illness*. R. G. Landes Co., Georgetown, TX.
- Souba, W. W., and D. W. Wilmore. 1985. Gut-liver interaction during accelerated gluconeogenesis. *Arch. Surg.* 120:66.
- Souba, W. W., R. J. Smith, and D. W. Wilmore. 1985. Effects of glucocorticoids on glutamine metabolism in visceral organs. *Metabolism* 34:450.
- Souba, W. W., V. S. Klimberg, D. A. Plumley, R. M. Salloum, T. C. Flynn, K. I. Bland, and E. M. Copeland. 1990. The role of glutamine in maintaining a healthy gut and supporting the metabolic response to injury and infection. *J. Surg. Res.* 48:383.
- Spitz, J., G. Hecht, M. Taveras, E. Aoy, and J. Alverdy. 1994. The effect of dexamethasone administration on rat intestinal permeability: The role of bacterial adherence. *Gastroenterology* 106:35.
- Stanton, H. C., and R. L. Mueller. 1976. Sympathoadrenal neurochemistry and early weaning of swine. *Am. J. Vet. Res.* 37:779.
- Wilmore, D. W., R. J. Smith, S. T. O'Dwyer, D. O. Jacobs, T. R. Ziegler, and X. D. Wang. 1988. The gut: A central organ after surgical stress. *Surgery* 104:917.
- Wu, G., and D. A. Knabe. 1994. Free and protein-bound amino acids in sow's colostrum and milk. *J. Nutr.* 124:415.
- Wu, G., D. A. Knabe, and N. E. Flynn. 1994. Synthesis of citrulline from glutamine in pl- enterocytes. *Biochem. J.* 299: 115.
- Wu, G., A. G. Borbolla, and D. A. Knabe. 1994. The uptake of glutamine and release of arginine, citrulline and proline by the small intestine of developing pigs. *J. Nutr.* 124: 2437.