

# Niveles de PTH y lípidos séricos en ratas con insuficiencia renal crónica sometidas a entrenamiento físico

W. Román, R. Herrera, H. Gómez Barry, I. Sollet, O. Ondrusikova y H. Bayarre

Instituto de Nefrología. La Habana (Cuba).

## RESUMEN

El entrenamiento físico es uno de los elementos valorados con el fin de disminuir la velocidad de progresión de la insuficiencia renal crónica (IRC). El presente trabajo se diseñó con la finalidad de identificar la influencia del entrenamiento físico sobre los niveles de hormona paratiroidea (PTH) y lípidos séricos en la rata con IRC experimental.

El estudio se realizó en 54 ratas Wistar (peso inicial, 150-200 g), divididas en tres grupos: grupo I, control de veintidós días (sacrificadas antes de comenzado el entrenamiento físico); grupo II, control del grupo III; grupo III, experimental, que siguieron el entrenamiento físico por natación. Se determinaron además los niveles de creatinina, urea, PTH, triglicéridos y colesterol y se evaluó la histopatología renal.

Los resultados positivos encontrados fueron: las determinaciones de PTH, grupo I =  $62,25 \pm 8,51$  pg/l; grupo II =  $99,9 \pm 15,3$  pg/l, y grupo III =  $42,58 \pm 6,49$ , donde se encontraron diferencias significativas entre todos los grupos. Triglicéridos, grupo I =  $1,84 \pm 0,34$  mmol/l; grupo II =  $3,49 \pm 0,48$  mmol/l; grupo III =  $1,85 \pm 0,17$  mmol/l, con diferencias significativas para los grupos I y III vs. grupo II. En el cuadro histológico se encontró un menor porcentaje de lesiones en el grupo III vs. grupo II. En el resto de las determinaciones no se detectaron diferencias importantes.

Los resultados sugieren una posible mejoría en las lesiones histológicas en las ratas que realizaron el entrenamiento físico, posiblemente relacionadas con los menores niveles de PTH y triglicéridos en esos animales, ya que estas variables se aceptan como factores que aceleran la progresión de la IRC.

Palabras clave: **Insuficiencia renal crónica. Ratas. Entrenamiento físico. Hormona paratiroidea. Triglicéridos.**

Recibido: 15-II-91.  
En versión definitiva: 20-IX-91.  
Aceptado: 20-IX-91.

Correspondencia: Dr. Wilfrido Román.  
Instituto de Nefrología.  
Calle 26 y R. Boyeros.  
La Habana 6 (Cuba).

## INFLUENCE OF PHYSICAL TRAINING ON SERUM PTH AND LIPIDS LEVELS IN RATS WITH CHRONIC RENAL FAILURE

### SUMMARY

Physical training is one of the treatments assessed for ameliorate the rate of progression of chronic renal failure (CRF). The aim of the present study was to determine the influence of physical training on the parathormone (PTH) and triglyceride level in rats with CRF.

Fiftyfour females Wistar rats were subjected to kidney failure induction by ablation of 5/6 of the renal mass. Animals were randomly divided into three groups: group I, 21-day control (before starting treatment); group II, control for group III; group III, the experimental group, followed a scheme for management trough swimming-training. Creatinine, urea, PTH, triglyceride and cholesterol were determined and the renal histology was evaluated.

The positive results obtained were: PTH determination for group I =  $62.25 \pm 8.51$  pg/l; group II =  $99.9 \pm 15.3$  pg/l; group III =  $42.58 \pm 6.49$ , significant differences were found between all groups. Triglycerides levels were as follow;: group I =  $1.84 \pm 0.34$  mmol/l, group II =  $3.49 \pm 0.48$  mmol/l, group III =  $1.85 \pm 0.17$  mmol/l, significant differences were found for group I and III as compared to group II. A smaller percentage of lesions were found in group III versus group II.

The results suggest an improvement in the histological lesions in the rats, who followed swimming-training, possibly associated with lower PTH and triglyceride leves, which are accepted as factors leading to a faster progression of CRF.

Key words: **Chronic renal failure. Rats. Physic training. Parathyroid hormone. Triglycerides.**

### Introducción

La insuficiencia renal crónica (IRC) es una entidad causada por múltiples enfermedades renales primarias y/o secundarias, caracterizada por su irreversible evolución hacia estadios terminales, aun cuando se solucione la causa que la produjo. En esta última década, el conocimiento de diferentes mecanismos fisiopatológicos o factores que aceleran la progresión de la IRC, como es la teoría postulada por Brenner y cols. sobre la hiperpresión y la hiperfiltración, o de factores como la dieta hiperproteica o la hipertensión arterial, ha motivado la búsqueda de elementos terapéuticos que puedan enlentecer la velocidad de progresión de la IRC<sup>1-3</sup>.

El entrenamiento físico es uno de los elementos utilizados con el fin de provocar una disminución en la velocidad de progresión de la IRC, o por lo menos de mejorar la calidad de vida de los pacientes que padecen la enfermedad; sin embargo, existen reportes contradictorios sobre el valor del entrenamiento físico durante el tratamiento conservador de pacientes que sufren IRC o en modelos experimentales con disminución de la masa renal, los que en su mayoría se refieren a efectos hemodinámicos<sup>4-8</sup>.

Se ha señalado que la hormona paratiroidea (PTH) acelera la progresión de la IRC por sus efectos directos contribuye además a la hiperlipemia un efecto negativo indirecto causado por esta hormona<sup>9-11</sup>. Por otra parte, la hiper-

lipemia per se constituye un componente causal importante en la progresión de la IRC<sup>12,13</sup>.

El objetivo del presente trabajo es determinar la influencia del entrenamiento físico sobre los niveles de PTH y lípidos séricos y su repercusión sobre la progresión de la enfermedad en ratas con IRC experimental.

### Material y método

Se realizó un estudio experimental con 54 ratas Wistar hembras (peso inicial, 150-200 g), las cuales se hicieron insuficientes renales por ablación de cinco sextos de la masa renal. Fueron alimentadas con pienso comercial, sin restricción en la ingestión de agua, y se mantuvieron a una temperatura de  $22 \pm 2$  °C y una humedad relativa entre el 80-90 %.

Los animales se dividieron aleatoriamente en tres grupos:

Grupo I (testigo): se les provocó IRC y se sacrifican a los veintidós días de establecida la IRC.

Grupo II (control): se les provocó IRC, evolucionaron sin tratamiento y se sacrifican a los ciento diez días de establecida la IRC.

Grupo III (experimental): se les provocó IRC, se les aplicó el esquema de entrenamiento y se sacrifican a los ciento diez días de establecida la IRC.

### Esquema de entrenamiento

Las ratas recibieron entrenamiento físico, seis días a la semana por las mañanas, mediante natación en un recipiente de 50 cm de fondo con el agua a 37 °C. Se comenzó con un minuto y se continuó con incrementos de un minuto en días alternos hasta los veinte minutos de natación activa; posteriormente se mantuvieron en este tiempo durante dos meses hasta el sacrificio. Los animales se mantenían bajo observación mientras nadaban para evitar que flotaran sin realizar ejercicio, además de ponerse sólo hasta seis animales a un tiempo.

### Evaluación de la experiencia

Al momento del sacrificio se realizaron determinaciones de urea (Kits-Merkrotest, Dinamarca), creatinina (por método cinético), paratormona (PTH) (fracción carboxiterminal) mediante radioinmunoensayo en muestras doble con kits de la Sorin-Biomédica, Italia, y colesterol y triglicérido mediante kits de la Boehringer Mannheim, RFA.

Se extrajeron los riñones para estudio histológico, se fijaron en solución de Duboca-Brasil para su posterior tinción con hematoxilina y eosina, ácido peryódico de Schiff (PAS), tricrómico de Mason y plata-metenamina, y mediante procesamiento con microscopia de luz se analizaron más de 2.000 glomérulos en cada grupo y se valoró globalmente la presencia y extensión de las siguientes lesiones glomerulares: colapso capilar (CC), hialinosis por trombos hialinos (HTH), hialinosis por depósitos membranosos (HDM), esclerosis segmentaria y focal (ESF), esclerosis global focal (EGF) y adherencia del penacho a la cápsula (APC). Se comparó la frecuencia observada de las lesiones (número de glomérulos afectados/número total de glomérulos) entre los tres grupos estudiados, puesto que la progresión de la IRC determinará un mayor número de glomérulos lesionados<sup>14</sup>.

### Análisis estadístico

Se realizó mediante las pruebas no paramétricas de Kuskall y Wallis, prueba *a posteriori* de Nemenyi y prueba de hipótesis para dos proporciones de grupos independientes. Los resultados se expresan como la media  $\bar{x} \pm$  el error estándar de la media (ESM).

### Resultados

La figura 1 muestra los resultados de las determinaciones de urea y creatinina. No se observan diferencias significativas entre ninguno de los grupos para estas variables (Kuskall-Wallis,  $p > 0,05$ ). Los valores de la determinación de creatinina fueron: grupo I,  $62,07 \pm 2,01$   $\mu\text{mol/l}$ ; grupo II,  $62,88 \pm 4,66$   $\mu\text{mol/l}$ ; grupo III,  $73,93 \pm 3,53$

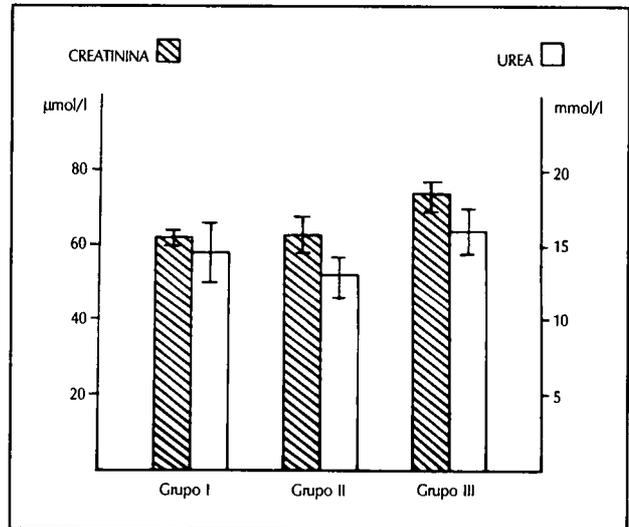


Fig. 1.—Resultados de las determinaciones de urea y creatinina ( $\bar{x} \pm$  ESM). Para ambas variables, la comparación de los grupos mediante la prueba de Kruskal-Wallis,  $p > 0,05$ .

$\mu\text{mol/l}$ . Mientras para la urea fueron: grupo I,  $14,6 \pm 2,08$  mmol/l; grupo II,  $12,92 \pm 1,42$  mmol/l; grupo III,  $16,03 \pm 1,43$  mmol/l.

En la figura 2 se muestran los resultados de las determinaciones de PTH. Se obtuvieron variaciones significativas al compararse los tres grupos; los valores mayores correspondieron al grupo II, que no tuvo entrenamiento físico.

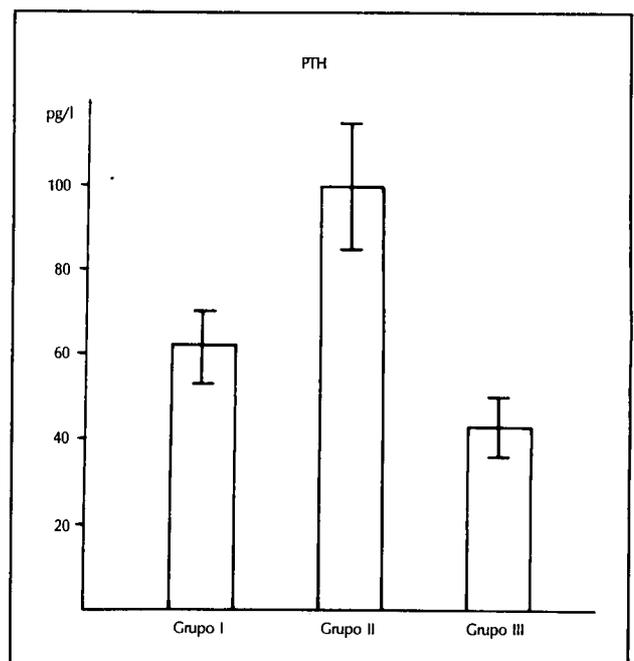


Fig. 2.—Resultados de las determinaciones de PTH ( $\bar{x} \pm$  ESM). Prueba de Nemenyi: grupo I vs. II,  $p < 0,05$ ; grupo I vs. III,  $p < 0,05$ ; grupo II vs. III,  $p < 0,01$ .

sico, mientras los menores se corresponden con el grupo que realizó entrenamiento físico; grupo I,  $62,25 \pm 8,51$  pg/l; grupo II,  $99,9 \pm 15,3$  pg/l; grupo III,  $42,58 \pm 6,49$  pg/l/

La figura 3 muestra los resultados de las determinaciones de colesterol y triglicéridos. Se encontró que para los triglicéridos sólo se diferencia significativamente el grupo II de los grupos I y III; grupo I,  $1,84 \pm 0,34$  mmol/l; grupo II,  $3,49 \pm 0,48$  mmol/l; grupo III,  $1,85 \pm 0,17$  mmol/l. Mientras que para el colesterol existe una diferencia entre el grupo I vs. el II y III, pero no entre estos dos últimos; grupo I,  $1,79 \pm 0,15$  mmol/l; grupo II ( $n = 11$ ),  $4,1 \pm 0,42$  mmol/l; grupo III,  $3,66 \pm 0,24$  mmol/l.

Las figuras 4-7 muestran algunos de los hallazgos más frecuentes encontrados en la valoración histopatológica. La tabla I presenta los resultados de los porcentajes observados de las diferentes lesiones histopatológicas. Se aprecia que existe una marcada diferencia entre el grupo I y los dos restantes, teniendo el primero un menor porcentaje de todas las lesiones en el cuadro histopatológico, mientras que los grupos II y III se diferencian significativamente en la presencia de EGF, donde el grupo II presenta una mayor frecuencia de lesiones. Estos datos sugieren una menor evolución de la IRC en el grupo III que se sometió a entrenamiento físico en comparación a su control (grupo II). Es destacable que las diferencias entre los grupos sólo se pueden hallar al compararse la frecuencia de glomerulos dañados, puesto que aun en el grupo de menor evolución de la IRC se pueden observar glomerulos con lesiones avanzadas.

### Discusión

En pacientes que sufren IRC se ha encontrado un aumento de los niveles plasmáticos de triglicéridos y niveles

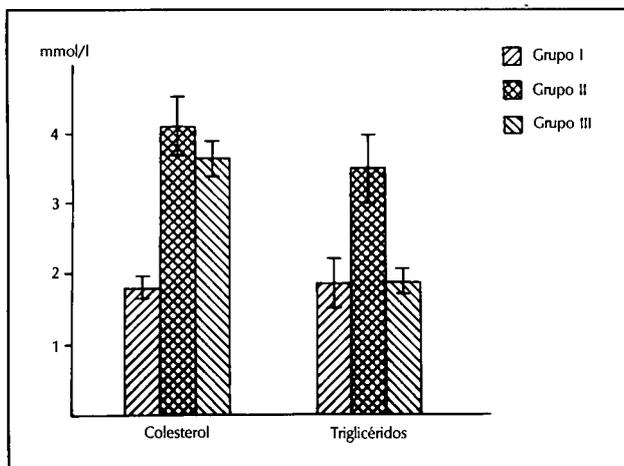


Fig. 3.—Valores obtenidos en las determinaciones de lípidos ( $\bar{x} \pm ESM$ ). Prueba de Nemenyi; colesterol: grupo I vs. III,  $p < 0,01$ ; grupo I vs. III,  $p < 0,01$ ; grupo II vs. III,  $p > 0,05$ ; triglicéridos: grupo I vs. II,  $p < 0,02$ ; grupo I vs. III,  $p > 0,05$ ; grupo II vs. III,  $p < 0,01$ .

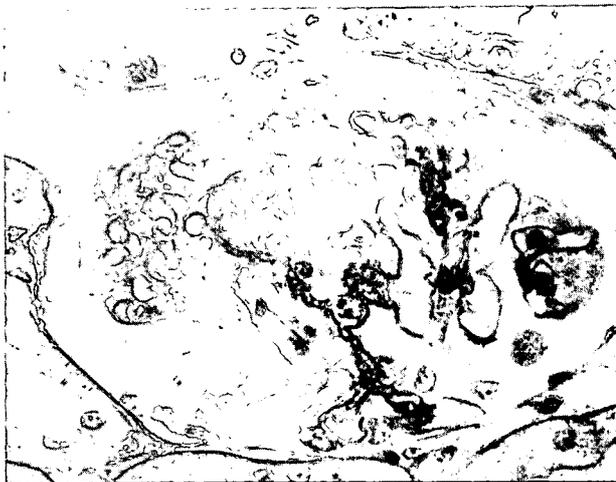


Fig. 4.—Glomerulo del grupo I: se observa fundamentalmente colapso de los capilares. PAS  $\times 660$ .

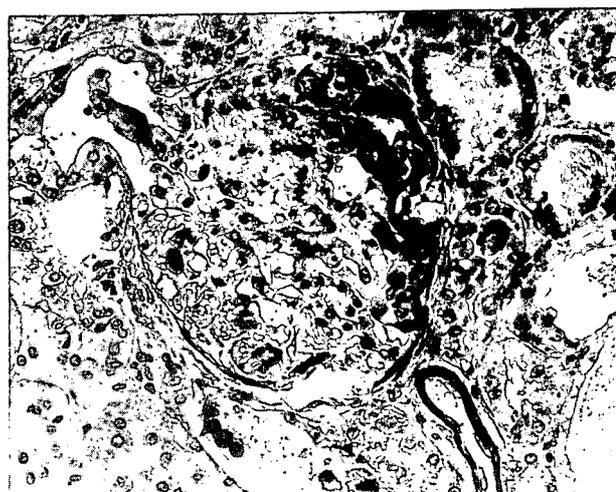


Fig. 5.—Glomerulo del grupo III: se observa sustancia hialina formando algunos trombos y depósitos siguiendo las membranas; además, células epiteliales con gotas hialinas. PAS  $\times 660$ .

normales o bajos de colesterol total<sup>1, 15, 16</sup>. En el presente estudio, los hallazgos son en parte comparables con la literatura, ya que a mayor tiempo de evolución de la IRC se encontraron valores más altos de triglicéridos; sin embargo, los resultados en relación con el colesterol son contrarios a los observados en pacientes, dado que son menores los valores encontrados en el grupo testigo (grupo I), aunque con cierta tendencia a ser algo menores en el grupo sometido a entrenamiento físico, sin diferencias importantes con su control. Los animales que realizaron el entrenamiento físico tuvieron cifras más bajas de triglicéridos en comparación con sus controles; este efecto del entrenamiento físico se refiere también en la literatura<sup>17, 18</sup>.

Es conocido que la PTH es considerada una de las principales toxinas urémicas en la IRC y, por tanto, uno de los

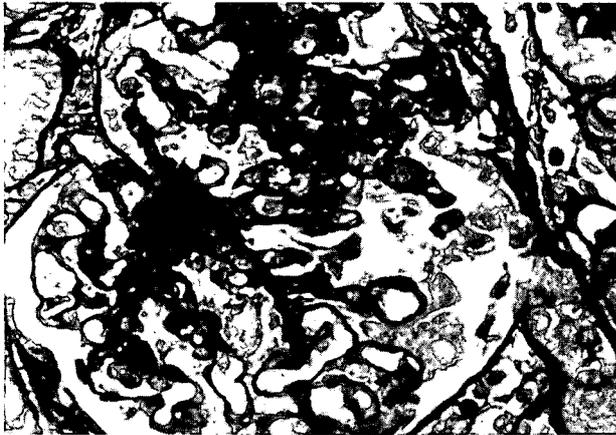


Fig. 6.—Glomérulo del grupo III: lesiones más extensas que en la figura 5, que comprenden depósitos mesangiales, subendoteliales y membranosos de sustancias hialinas; colapso de capilares que conjuntamente forman áreas diseminadas de esclerosis. Se observan también adherencias del penacho a la cápsula. Plata-metenammina  $\times 660$ .

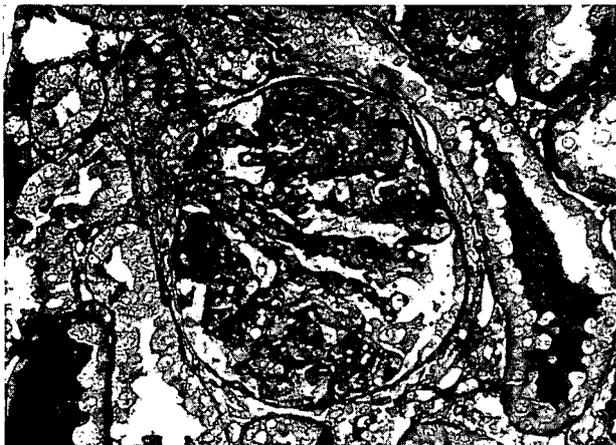


Fig. 7.—Glomérulo del grupo II: se observan lesiones extensas de hialinosis y esclerosis, adherencias del penacho a la cápsula. Plata-metenammina  $\times 660$ .

**Tabla I.** Resultados del análisis histopatológico por microscopía de luz

Parámetro */grupo	I	II	III	Resultado **
CC.....	3,75	18,29	16,57	1 < 2 y 3
HTH.....	1,13	3,07	5,25	1 < 2 y 3
HDM.....	1,88	12,49	11,88	2 < 3
ESF.....	0,2	6,14	4,97	1 < 2 y 3
EGF.....	0,0	1,78	0,1	2 > 1 y 3
APC.....	2,05	18,14	19,52	1 < 2 y 3

\* CC: colapso capilar; HTH: hialinosis a trombos hialinos; HDM: hialinosis por depósitos mesangiales; ESF: esclerosis segmentaria y focal; EGF: esclerosis global focal, y APC: adherencia del penacho a la cápsula.

\*\* Análisis estadístico mediante la prueba de hipótesis para dos proporciones de grupos independientes. Las desigualdades expresan los resultados significativos para  $p < 0,05$ .

agentes responsables del deterioro sistémico en los pacientes con IRC<sup>9-11, 19, 20</sup>. Los resultados del presente trabajo muestran una disminución marcada de la PTH en el plasma del grupo de animales que realizó ejercicio físico comparado con el resto de los grupos; esto sugiere que el entrenamiento físico, al disminuir los niveles de PTH, puede mejorar el deterioro sistémico en las ratas que sufren IRC.

Los niveles séricos de urea y creatinina fueron determinados en el presente trabajo como índices en la evaluación de la progresión de la IRC; a pesar de que el cuadro histológico orienta sobre la progresión de la IRC, con éstas no se pudo corroborar la progresión de la IRC. De estos hechos se pudo deducir que las alteraciones funcionales no son lo suficientemente grandes para ser discriminadas por estas variables o que, por otra parte, variables no controladas, como la masa muscular y la dieta, tuviesen influencia en los resultados obtenidos. Además, existen reportes que plantean que las variaciones en los niveles de PTH séricos se observan en estadios en los cuales aún no hay retención de azoados<sup>21</sup>.

Los exámenes histopatológicos mostraron que hubo importantes diferencias entre los tres grupos del estudio: los grupos II y III presentaron más lesiones que el grupo I, mientras el grupo III presenta lesiones menos graves que el grupo II. Estos hallazgos orientan que hubo dos factores que motivaron estas diferencias: el tiempo de evolución y el entrenamiento físico, lo que sugiere que el entrenamiento físico tenga un efecto beneficioso sobre la progresión de la IRC.

Una de las teorías más aceptadas en la actualidad plantea que la hipertrigliceridemia es un hecho importante en la progresión de la IRC<sup>12, 13</sup>. Se ha hallado que tanto en ratas genéticamente obesas como en la obesidad exógena, o por efecto de dietas hiperlipemiantes, se produce un aumento en la esclerosis glomerular focal en la rata<sup>14, 22-24</sup>; comparando esos hallazgos con los del presente trabajo, es sugerible que el entrenamiento físico podría entretener la progresión de la IRC en la rata por disminución de los niveles de triglicéridos en el plasma. Esto es apoyado por recientes reportes que señalan la coincidencia entre la glomerulosclerosis y la aterosclerosis como manifestaciones de un mismo proceso<sup>25, 26</sup>.

Los hallazgos del presente trabajo permiten concluir que el entrenamiento físico pudiese mejorar el deterioro sistémico y la progresión de la IRC en modelos de cinco sextos de ablación renal en las ratas por disminución de los niveles de PTH y triglicéridos.

### Bibliografía

- Morrison G, Geheb MA y Early LE: Chronic renal failure. En DW Sel-din, G Giebisch (ed.). *Physiology and Pathophysiology*. Raven Press. New York, p. 1901, 1985.
- Anderson S, Meyer TW y Brenner BM: The role of hemodynamic factors in the initiation and progression of renal disease. *State of the Art. J Urol* 133:363-368, 1985.
- Fine LG: Preventing the progression of human renal disease: have

- rational therapeutic principles emerged? *Kidney Int* 33:116-128, 1988.
4. Comacoff JB, Hebert LA, Sharma HM, Bay WH y Young DC: Adverse effect of exercise on immunocomplex-mediated glomerulonephritis. *Nephron* 40:292-296, 1985.
  5. Painter P y Zimmerman SW: Exercise in end-stage of renal disease. *Am J Kidney Dis* 7:386-394, 1984.
  6. Stefaniak JE, Herbert LA, Gavancis JC, Sadowski ME, Shapiro DS, Fitts RH, Courtright JB y Comacoff JB: Effect of daily exercise on acute glomerulonephritis. *Nephron* 29:49-54, 1981.
  7. Sponholz F, Sponholz M, Wuestenberg PW, Schroeder J, Schumann L y Terpe H: Tierexperimentelle Untersuchungen zur renalen kompensatorischen Adaptation residueller Nephronen bei physischer Belastung durch taegliches Schwimmingtraining. *Z Urol Nephrol* 79:465-471, 1986.
  8. Heifets M, Davis TA, Tegmeyer E y Klahr S: Exercise training ameliorates progressive renal disease in rats with subtotal nephrectomy. *Kidney Int* 32:815-820, 1987.
  9. Massry SG: Neurotoxicity of parathyroid hormone in uremia. *Kidney Int* 28 (suppl. 17):S5-S11, 1985.
  10. Massry SG y Campbell RA: Pathogenesis of uremic toxicity. En SG Massry, RJ Glasscock (eds.). *Textbook of Nephrology*. 2nd edition. Williams & Wilkins, Baltimore, p. 1126, 1989.
  11. Mujais SK, Saatini S y Kurtzman NA: Pathophysiology of uremic syndrome. En BM Brenner, FC Rector (eds.). *The Kidney*. 3rd edition. WB Saunders, Philadelphia, p. 1586, 1986.
  12. Keane WF, Kasiske BL y O'Donnell MP: Hyperlipidemia and the progression of renal disease. *Am J Clin Nutr* 47:157-160, 1988.
  13. Klahr S y Harris K: Role of dietary lipids and renal eicosanoids on the progression of renal disease. *Kidney Int* 36 (suppl. 27):S27-S31, 1989.
  14. Miyata J y Takebayashi S: Effect of hyperlipidemia on glomerular sclerosis in unilateral nephrectomized rats. *Acta Pathol JPN* 37:1433-1439, 1987.
  15. Haas LB, Wahl PW y Sherrard DJ: A longitudinal study of lipid abnormalities in renal failure. *Nephron* 33:145-149, 1983.
  16. Heuck CC y Ritz E: Hyperlipoproteinemia in renal insufficient. *Nephron* 25:1-7, 1980.
  17. Goldberg L y Elliot DL: The effect of physical activity on lipid and lipoprotein levels. *Clin Med North Am* 69:41-55, 1985.
  18. Brownell KD, Bachorik PS y Ayerle RS: Changes in plasma lipids and lipoprotein level in men and woman after a program of moderate exercise. *Circulation* 65:477-484, 1982.
  19. Ritz E: Pathogenesis of uremia. En Robinson RR (ed.). *Nephrology. Proceedings of the IXth International Congress of Nephrology*. Los Angeles, 1984, p. 1247. Springer-Verlag, New York-Berlin-Heidelberg-Tokio, 1984.
  20. Aubia J: Relative hiperphosphaturia in diabetic chronic renal failure: A protective factor of hyperparathyroidism. *Mineral Electrolyte Metab* 13:311-315, 1987.
  21. Massry SG: Role of 1,25 (OH)<sub>2</sub>D in the genesis of secondary hyperparathyroidism of early renal failure and its use in the prevention of this abnormality. 2 Berliner Dialyse Seminar, Berlin, 24-25 November, 1989.
  22. Kasiske BL, O'Donnell M, Cleary MP y Keane WF: Treatment of hyperlipidemia reduces glomerular injury in obese Zucker rats. *Kidney Int* 33:667-672, 1988.
  23. Kasiske BL y Napier J: Glomerular sclerosis in patients with massive obesity. *Am J Nephrol* 5:45-50, 1985.
  24. Kasiske BL, Cleary MP, O'Donnell M y Keane WF: Effects of genetic obesity on renal structure and function in the Zucker rat. *J Lab Clin Med* 106:598-604, 1985.
  25. Diamond JR y Kamoski MJ: Focal and segmental glomerulosclerosis: Analogies to atherosclerosis. *Kidney Int* 33:917-924, 1988.
  26. El Nahas AM: Glomerulosclerosis: a form of atherosclerosis. En Davidson AM (ed.). *Nephrology. Proceedings of the Xth International Congress of Nephrology*, p. 1206. Ballière Tindall, London-Philadelphia-Toronto-Sidney-Tokio, 1988.

---

Asistencia técnica: Téc. Rigogerto Victory Durán.  
Téc. Esther Aday Ampudia.  
Téc. América Castell Vargas.