

Efecto del clofibrato sobre la función tiroidea

M. Muñoz-Rodríguez y E. Torrano-San Francisco

Departamento de Medicina Interna
Facultad de Medicina
Universidad de Navarra
Pamplona (España)

(Recibido el 20 de octubre de 1972)

M. MUÑOZ-RODRIGUEZ and E. TORRANO-SAN FRANCISCO. *Clofibrate Effect on Thyroid Function*. Rev. esp. Fisiol., 29, 17-20. 1973.

Clofibrate (CF) administered for one month to PTU-treated rats increased thyroid uptake, PBI^{131} seric levels, thyroxin synthesis and thyroid stable iodine concentration.

In another experiment, which was carried out during two months, CF normalized thyroid uptake and thyroxin synthesis in rats having taken PTU for the first month, and raised the thyroid iodine over the control values.

Nevertheless the PTU-goiter in both experiments was not modified by CF.

En otro trabajo (6) se comprobó que el dextran sulfato potásico y la fosforilcolina inhibían la acción bociógena del propiltiouracilo (PTU) * en ratas. El objeto del presente trabajo es estudiar si el clofibrato ** (P-cloro-fenoxiisobutirato de etilo) ejerce alguna acción sobre la función tiroidea de ratas normales y de ratas tomando PTU.

Material y métodos

Se emplearon ratas macho Wistar cuya ingesta diaria de iodo en la dieta se estimó

en 2-3 μ g, que se distribuyeron en lotes de seis animales, en experimentos de 30 o de 60 días. En los experimentos de 30 días, un lote recibió 50 μ g/día de PTU y otro recibía, además del PTU, 50 mg/día de CF. En los experimentos de 60 días, el lote I era control; el II recibió, durante el primer mes, 100 mg/día de CF; el III, 100 μ g/día de PTU, y el IV, 100 μ g/día de PTU durante el primer mes y 100 mg por día de CF en el segundo. Tanto el PTU como el CF se daban por vía oral, añadidos a 20 ml de leche.

Al término del período experimental respectivo, todos los animales se colocaron en jaulas metabólicas individuales y 76 horas después de una inyección i.p. de 6-8 μ C de I^{131} Na se sacrificaron bajo anestesia con éter. Se extrajo sangre por punción cardíaca y se extirpó inmediatamente el tiroides, recogiénolo en tubo sobre hielo. En todos los animales se

* *Abreviaturas*: CF: Clofibrato; DS: Dextran sulfato; PTU: Propiltiouracilo; T_4 : Tiroxina; T_3 : Triiodotironina; MIT: Monoyodotirosina; DIT: Diiodotirosina; PBI^{131} : iodo radioactivo unido a proteínas; PBI^{127} : iodo estable unido a proteínas.

** Facilitado por laboratorios ICI Farma.

realizaron las siguientes determinaciones: Peso tiroideo; captación tiroidea de I^{131} ; I^{131} tiroideo; I^{127} y PBI^{127} tiroideos. Cromatografía ascendente en papel Whatman número 3 de extractos butanólicos de hidrolizados tiroideos en los solventes n-butanol:á. acético:agua (4:1:5) y n-butanol:metanol:2N amoníaco (5:1:2). En el suero se determinaron PBI^{131} y PBI^{127} . Estas determinaciones de iodo estable se realizaron según el método de BENOTTI y BENOTTI (2). Para el conteo de I^{131} en las diferentes muestras se empleó un contador de centelleo Well type de la casa Philips, y los distintos estudios con I^{131} se hicieron siguiendo el método referido en otro trabajo (9).

Resultados

En el curso de ambos experimentos se ha comprobado que el CF no modifica el bocio provocado por el PTU a las diferentes dosis empleadas. Sin embargo, en el primer experimento (tabla 1) pudo comprobarse diferencia significativa en la captación tiroidea, PBI^{131} sérico y PBI^{127} tiroideo. Además, se observó un aumento

claramente significativo de la tiroxina de la glándula y paralelamente una disminución del porcentaje correspondiente a MIT.

También en el segundo experimento (tabla II) pudo confirmarse un incremento del PBI^{131} en el lote IV que había tomado PTU durante el primer mes y CF durante el segundo mes con respecto al lote III (P : 0,01-0,001). La captación tiroidea no se modificó en este sentido y sólo pudo verse que los animales que tomaron CF durante el segundo mes tenían más captación que aquellos que lo hicieron durante el primero (P : 0,05-0,02).

Tanto el PTU como el CF disminuyeron los valores controles de PBI^{127} sérico, cuyo valor más bajo fue para el lote IV ($P < 0,001$). Este hecho en cierto modo contrasta con el PBI^{127} tiroideo, cuyo máximo valor corresponde al lote III, que tomó PTU durante el primer mes.

Parece evidente que el CF eleva el contenido de I^{127} tiroideo. Así puede verse cómo las ratas que tomaron CF sólo el primer mes tenían un yoduro inorgánico glandular tan elevado como los animales tratados con PTU el primer mes y todavía

Tabla I. Efecto del clofibrato (50 mg/24 h vía oral) sobre la acción bociógena del propiltiouracilo (50 μ g/24 h vía oral).

Duración del experimento, 30 días. Seis ratas por cada lote.

	LOTE I 50 μ g PTU/24 h)	LOTE II (50 μ g PTU + 50 mg CF/24 h)	P
Peso rata: Antes	232,50 $\pm$ 6,12	250,83 $\pm$ 5,93	
Después	216,66 $\pm$ 18,66	214,16 $\pm$ 12,07	
Peso tiroideo (mg %)	10,90 $\pm$ 18,90	10,20 $\pm$ 1,36	NS
Captación tiroidea (% 76 h)	52,57 $\pm$ 18,90	75,25 $\pm$ 13,18	0,05 — 0,02
PBI^{131} suero (% 76 h)	54,13 $\pm$ 11,68	63,35 $\pm$ 13,91	0,02 — 0,01
I^{131} tiroideo (% cap. tir.)	7,05 $\pm$ 2,84	5,11 $\pm$ 1,13	NS
I^{127} tiroideo (μ g total)	0,50 $\pm$ 0,14	0,54 $\pm$ 0,06	NS
PBI^{127} tiroideo (μ g total)	1,35 $\pm$ 0,34	3,64 $\pm$ 0,35	0,001
CROMATOGRAFIA			
I	3,84 $\pm$ 0,30	4,63 $\pm$ 0,95	NS
MIT	42,59 $\pm$ 1,12	33,29 $\pm$ 0,49	0,001
DIT	19,21 $\pm$ 0,67	19,54 $\pm$ 1,43	NS
T_3	9,73 $\pm$ 0,29	8,27 $\pm$ 0,57	NS
T_4	24,53 $\pm$ 1,96	34,23 $\pm$ 1,56	0,001

Tabla II. Efecto del clofibrato sobre ratas controles y sobre ratas tomando 100 μ g de PTU durante el primer mes.

Duración del experimento, 2 meses. Seis animales por lote.

	LOTE I Control	LOTE II 1. ^{er} mes 100 mg CF/24 h	LOTE III 1. ^{er} mes 100 μ g PTU/24 h	LOTE IV 1. ^{er} mes 100 μ g PTU/24 h 2. ^o mes 100 mg CF/24 h
Peso rata: Antes	199,66 $\pm$ 0,26	191,66 $\pm$ 4,26	195,00 $\pm$ 5,47	201,66 $\pm$ 4,27
Después	240,83 $\pm$ 15,97	238,33 $\pm$ 14,05 (+46,67)	236,00 $\pm$ 16,07 (+41 g)	255,00 $\pm$ 5,47 (% 54 g)
Peso tiroides (mg%)	9,44 $\pm$ 1,57	9,83 $\pm$ 1,16	13,03 $\pm$ 2,13	12,96 $\pm$ 1,21
Captac. tiroidea (% 76 h)	34,58 $\pm$ 7,33	30,33 $\pm$ 6,25	35,89 $\pm$ 4,98	39,99 $\pm$ 5,83
PBI ¹³¹ sérico (% 76 h)	32,92 $\pm$ 3,51	30,42 $\pm$ 2,35	28,81 $\pm$ 2,98	37,57 $\pm$ 6,06
I ¹³¹ tiroideo (% capt. tir.)	1,36 $\pm$ 0,33	1,24 $\pm$ 0,37	1,10 $\pm$ 0,33	1,27 $\pm$ 0,18
I ¹²⁷ tiroideo (μ g total)	0,51 $\pm$ 0,088	0,63 $\pm$ 0,16	0,63 $\pm$ 0,083	0,92 $\pm$ 0,096
PBI ¹²⁷ tiroideo (μ g total)	5,00 $\pm$ 0,37	5,22 $\pm$ 0,31	6,66 $\pm$ 0,31	5,57 $\pm$ 0,60
PBI ¹²⁷ suero (μ g %)	4,27 $\pm$ 0,41	3,18 $\pm$ 1,21	3,0 $\pm$ 0,3	2,17 $\pm$ 0,41
CROMATOGRAFIA				
I	2,69 $\pm$ 0,75	2,88 $\pm$ 0,37	2,37 $\pm$ 0,55	3,35 $\pm$ 0,96
MIT	30,07 $\pm$ 3,87	33,48 $\pm$ 3,04	33,43 $\pm$ 0,37	29,49 $\pm$ 0,72
DIT	27,95 $\pm$ 0,30	27,43 $\pm$ 3,59	30,55 $\pm$ 3,15	27,81 $\pm$ 4,62
T ₃	3,88 $\pm$ 0,12	3,97 $\pm$ 0,63	3,01 $\pm$ 0,95	3,47 $\pm$ 0,91
T ₄	36,65 $\pm$ 0,91	31,34 $\pm$ 2,97	30,11 $\pm$ 2,89	35,17 $\pm$ 2,47

más elevado ($P < 0,001$) en el lote IV, que tomó CF durante el segundo mes de experiencia.

El efecto sobre el contenido de tiroxina del tiroides es idéntico al observado en el experimento de 30 días, es decir, aumenta la síntesis de T₄ ($P: 0,02-0,01$) en el lote IV, que durante el segundo mes tomó CF, respecto de los que recibieron PTU en el primer mes. Sorprende que los animales del lote II, que se trataron con CF el primer mes, tengan una alteración de la síntesis de T₄ al compararlos con los controles ($P: 0,001$).

Discusión

Tras la consideración de los resultados expuestos podemos pensar que el CF posee un efecto sobre la función tiroidea semejante a la comprobada para el Dextran Sulfato (5) cuando los experimentos se llevan a cabo para ambas sustancias

según una misma metódica. Efectivamente, en el experimento de 30 días, las ratas, tomando 50 μ g de PTU, presentan un pequeño bocio que capta, más que los animales controles y consecuentemente tienen un PBI¹³¹ sérico elevado. Sin embargo, el PBI¹²⁷ tiroideo y la síntesis de T₄ están descendidos. En estas circunstancias, el CF consigue, por un lado, aumentar la captación a valores francamente elevados ($75,25 \pm 13,18 \%$), así como el PBI¹³¹ sérico ($63,35 \pm 13,91 \%$). Se conoce que pequeñas dosis de PTU pueden aumentar la captación tiroidea de I¹³¹ y que ello guarda relación con el aumento de TSH en plasma (1, 3-5, 11), pero no se sabe si en este sentido podía actuar el CF.

Este efecto, constatado en este primer experimento, también se observa a nivel bioquímico, por cuanto el tiroides del animal tratado con PTU muestra un cociente MIT/DIT mucho más alterado que cuando se suplementa con CF, y este efecto

sobre la síntesis hormonal es todavía más evidente al comprobar cómo se eleva el porcentaje de T_4 elaborado. El hecho de que los valores de DIT no se modifiquen al administrar CF parece indicar un mecanismo de acción diferente al del yodo que cuando se administra a ratas (7, 10, 12); tratadas con antitiroideos produce un aumento de DIT, descenso de MIT, y paralelamente una caída de T_3 con incremento de síntesis de T_4 . No se ha determinado si este mecanismo de acción puede realizarse en un período de tiempo más o menos prolongado. En otro experimento, el Dextran Sulfato administrado por vía i.m. durante 7 días a ratas tomando PTU o IK no modificó la función tiroidea. Tampoco se ha evidenciado un estímulo de la función tiroidea en ratas hipofisectomizadas a las cuales se les administró DS intraperitonealmente (8). Ello hace pensar que si bien puede equipararse la acción del DS con la del CF, tal acción no se observa de un modo agudo, sino después de la administración por espacio de un mes de ambos preparados por vía oral.

El segundo experimento es interesante porque, aparte de confirmar que el CF eleva la síntesis hormonal intratiroidea, también demuestra que el I^{127} alcanza unos valores casi el doble que los controles; no así el PBI^{127} tiroideo, que se mantiene dentro de límites normales, hallazgo que habíamos referido al estudiar el DS. Debe asimismo constatar que el PBI^{127} sérico es sensiblemente más bajo que el correspondiente valor control, e incluso significativamente menor que los otros dos lotes en experiencia, lo que en principio sorprende, dado que el porcentaje de PBI^{131} sérico estaba elevado. No obstante, debe advertirse que el PBI^{131} nunca expresa tasa de hormona estable en sangre, sino velocidad de síntesis de la misma.

En este segundo experimento sorprende también los valores elevados de PBI^{127} tiroideo en los animales del lote III que tomaron PTU sólo el primer mes. No conocemos estudios en este sentido. Acaso

el hallazgo signifique el patrón normal de recuperación de la glándula tiroides bajo los efectos de un antitiroideo (PTU).

Resumen

El clofibrato (CF) administrado durante un mes a ratas tratadas con PTU aumentó la captación tiroidea, PBI^{131} sérico, estimuló la síntesis de tiroxina y aumentó la concentración de yoduro estable intratiroideo.

En otro experimento, de dos meses de duración, el CF normalizó la captación tiroidea y la síntesis de tiroxina en ratas que habían tomado PTU el primer mes y elevó el yoduro intratiroideo por encima de los valores controles.

Sin embargo, el bocio producido por el PTU en ambos experimentos no fue modificado por clofibrato.

Agradecimiento:

Agradecemos a la Srta. M.^a Carmen Miqueo, por la ayuda en las determinaciones analíticas y análisis de datos.

Bibliografía

1. BAKKE, J. L. y LAWRENCE, W.: *Acta Endocrin.*, 46, 11, 1964.
2. BENOTTI, J. y BENOTTI, N.: *Clin. Chem.*, 9, 408, 1963.
3. BROADHEAD, G. O., PEARSON, I. B. y WILSON, G. M.: *J. Endocrin.*, 32, 341, 1965.
4. GREER, M. A., WALLON, J., YAMADA, T. y IINO, S.: *Endocrinology*, 70, 650, 1962.
5. HERRERA, E., ESCOBAR DEL REY, F. y MORREALE, G.: *Acta Endocrin.*, 59, 529, 1968.
6. MUÑOZ-RODRÍGUEZ, M. y TORRANO, E.: *Rev. Esp. Fisiol.*, 27, 325, 1971.
7. MUÑOZ-RODRÍGUEZ, M.: *Rev. Iber. Endocrin.*, 29, 141, 1972.
8. MUÑOZ-RODRÍGUEZ, M. y TORRANO, E.: (Datos sin publicar.)
9. MUÑOZ-RODRÍGUEZ, M. y GARCÍA DE JALÓN, J.: *Rev. esp. Fisiol.*, 29, 21, 1973.
10. RYAN, R. J., FAIMAN, C. H., MAYBERRY, W. E. y GRESLIN, J. G.: *Endocrinology*, 83, 452, 1968.
11. STUDER, H. y GREER, M. A.: *Endocrinology*, 80, 52, 1967.
12. YAMADA, T. y SOEICHIGO, K.: *Endocrinology*, 70, 314, 1962.