

## Efecto de la L-dopa sobre la función tiroidea y lípidos séricos: Estudio experimental en cobayas

M. Muñoz-Rodríguez\*

Departamento de Investigaciones Médicas. C.S.I.C.  
Facultad de Medicina  
Pamplona (España)

(Recibido el 30 de noviembre de 1973)

M. MUÑOZ-RODRIGUEZ. *Effect of L-Dopa on the Thyroid Function and the Plasma Lipids*. Rev. esp. Fisiol., 30, 145-150. 1974.

Male and female guinea pigs weighing approximately 350 g at the beginning of the experiment were given in the diet 100 mg/kg body weight of L-dopa during 45 days. A significant decrease of thyroid  $^{131}\text{I}$  and  $^{127}\text{I}$ , and of serum  $^{131}\text{I}$  was observed. In the females was also seen an inhibition of  $^{131}\text{I}$  thyroid uptake. The thyroid hormonal synthesis and the serum levels of  $^{127}\text{PBI}$  were not affected. L-dopa caused also a marked increase of total plasma lipids reflected in all the individual fractions studied, such as cholesterol, triglycerides and phospholipids.

Recientes estudios *in vitro* e *in vivo* han demostrado que la epinefrina y sus precursores (dopa y dopamina) estimulan la síntesis de hormonas tiroideas en ovejás, terneras (7, 14); ratas y ratones (9, 10, 11, 12) bajo determinadas circunstancias.

Por otro lado, la L-dopa (L-3,4-dihidroxifenilalamina) como precursor de las catecolaminas posee un efecto lipolítico a nivel tisular con aumento de los triglicéridos plasmáticos (5, 18).

La interrelación entre metabolismo lipídico y glándula tiroidea se conoce desde hace muchos años (21) y recientemente se ha comprobado que sustancias hipoli-

pidemiantes modifican significativamente la función tiroidea (15, 16).

Basados en estos hechos se planteó un trabajo experimental en cobaya para estudiar simultáneamente el efecto de la L-dopa sobre la función tiroidea y lípidos plasmáticos.

### Material y métodos

Se emplearon cobayas de ambos sexos de un peso inicial de unos 350 g cuya ingesta diaria de iodo se estimó en 3-5  $\mu\text{g}$ . Doce animales (6 machos y 6 hembras) tomaron leche y la dieta habitual del criadero de animales. Otro lote igual tomó, además, añadida a la leche, 100 mg de L-dopa diarios por kg de peso, durante 45 días.

\* Dirección actual: Departamento de Medicina Interna. Residencia Sanitaria «Virgen Blanca» León (España).

Al término de este período, los animales de cada lote se inyectaron intraperitonealmente con 10  $\mu\text{C}$  de  $\text{I}^{131}\text{Na}$  (ioduro sódico) y 48 horas después 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 llevaron a cabo las siguientes determinaciones: Peso tiroideo, captación tiroidea de  $\text{I}^{131}$ , ioduro inorgánico tiroideo radiactivo ( $\text{I}^{131}$  expresado como tanto por ciento de la captación tiroidea), ioduro estable tiroideo ( $\text{I}^{127}$  determinado en el sobrenadante del precipitado con ácido tricloracético del homogenado tiroideo),  $\text{PBI}^{127}$  tiroideo (determinado en el precipitado con ácido tricloracético del homogenado tiroideo), y cromatografía ascendente en papel Whatman n.º 3 de extractos butanólicos de hidrolizados tiroideos en pancreatina sigma, en Buffer Cl-Tris ClH a pH 8,6 con 0,2 mg % de PTU durante 18 horas a 37° C, usando como solventes n-butanol:ácido acético:agua (4:1:5) y n-butanol:metanol:amoníaco 2N (5:1:2). En el suero se determinaron  $\text{PBI}^{127}$  y  $\text{PBI}^{131}$ .

Las determinaciones de iodo estable se

realizaron según el método de BENOTTI y BENOTTI (1). Para la determinación de  $\text{I}^{131}$  en las diferentes muestras se empleó un contador de centelleo sólido de la casa Phillips y los distintos estudios con  $\text{I}^{131}$  se hicieron siguiendo el método referido en otro trabajo (17).

También se determinaron en el suero: colesteroína [método de SCHOENHEIMER y SPERRY modificado por PEARSON (20)]; fosfolípidos [método de ZILVERSMIT-DAVIS (22)]; triglicéridos [método de EGGS-TEIN (3)], y lípidos totales [método de KUNKELL *et al.* (6)].

### Resultados

La L-dopa produce en los cobayas de ambos sexos una disminución significativa del ioduro inorgánico tiroideo, tanto radiactivo ( $\text{I}^{131}$ ) como estable ( $\text{I}^{127}$ ) y del iodo total sérico expresado como porcentaje de radiactividad a las 48 horas. El  $\text{PBI}^{131}$  sérico no se determinó en los lotes que tomaron L-dopa por la escasa radiactividad en el suero total.

El aumento del peso tiroideo de los cobayas que tomaron L-dopa no es significativo, pero la disminución de la cap-

Tabla I. *Parámetros de función tiroidea en los diferentes lotes de cobayas.*  
Los valores se expresan como la media  $\pm$  la desviación estándar. P: significación estadística;  
NS: no significativo.

	HEMBRAS			MACHOS		
	Sin L-dopa	Con L-dopa	P	Sin L-dopa	Con L-dopa	P
Peso animal (g)	600 $\pm$ 48	577 $\pm$ 64	NS	650 $\pm$ 72	682 $\pm$ 84	NS
Peso tiroides (mg $\times$ 100 g)	10,3 $\pm$ 1,3	13,7 $\pm$ 3,9	NS	10,7 $\pm$ 2,2	13,0 $\pm$ 3,9	NS
Capt. tiroides (% 48 h.)	25,4 $\pm$ 7,8	11,1 $\pm$ 4,7	0,01-0,001	23,3 $\pm$ 6,7	19,0 $\pm$ 3,4	NS
$\text{I}^{131}$ tiroides (% Capt. Tir.)	0,83 $\pm$ 0,36	0,098 $\pm$ 0,03	0,05-0,02	1,04 $\pm$ 0,26	0,11 $\pm$ 0,07	0,01-0,001
$\text{I}^{127}$ tiroides total ( $\mu\text{g}$ )	2,5 $\pm$ 0,2	1,2 $\pm$ 0,1	< 0,001	2,5 $\pm$ 0,6	1,4 $\pm$ 0,2	< 0,001
$\text{PBI}^{127}$ tiroides total ( $\mu\text{g}$ )	12,7 $\pm$ 2,1	13,6 $\pm$ 3,7	NS	15,3 $\pm$ 4,8	24,1 $\pm$ 12,0	NS
$\text{PBI}^{131}$ suero (% 48 h.)	0,17 $\pm$ 0,09	—	—	0,29 $\pm$ 0,3	—	—
$\text{I}^{131}$ total suero (% 48 h.)	0,52 $\pm$ 0,09	0,15 $\pm$ 0,05	< 0,001	0,57 $\pm$ 0,19	—	—
$\text{PBI}^{127}$ suero ( $\mu\text{g} \times 100$ ml)	3,8 $\pm$ 1,3	2,9 $\pm$ 0,7	NS	2,7 $\pm$ 0,8	0,14 $\pm$ 0,05 3,9 $\pm$ 1,5	< 0,001 NS

Tabla II. *Cromatografía de hidrolizados tiroideos en los diferentes lotes de cobayas.* O = origen; X = mancha desconocida; I = iodo. MIT = moniodotirosina; DIT = diiodotirosina; T<sub>3</sub> = triiodotironina; T<sub>4</sub> = tiroxina. Los valores expresan la media  $\pm$  la desviación estándar. P: significación estadística; NS: no significativo.

Lote	MACHOS			HEMBRAS		
	Sin L-dopa	Con L-dopa	P	Sin L-dopa	Con L-dopa	P
O	1,5 $\pm$ 0,5	0,9 $\pm$ 0,4	0,05-0,02	1,4 $\pm$ 0,7	0,9 $\pm$ 0,3	NS
X	2,3 $\pm$ 0,3	3,0 $\pm$ 1,1	NS	2,4 $\pm$ 1,1	1,5 $\pm$ 0,5	NS
I	5,1 $\pm$ 0,6	5,6 $\pm$ 1,4	NS	6,1 $\pm$ 1,5	7,2 $\pm$ 1,6	NS
MIT	38,2 $\pm$ 3,1	39,5 $\pm$ 4,9	NS	39,9 $\pm$ 4,4	37,5 $\pm$ 8,9	NS
DIT	37,5 $\pm$ 3,2	36,9 $\pm$ 4,7	NS	35,8 $\pm$ 2,8	37,4 $\pm$ 6,3	NS
T <sub>3</sub>	3,6 $\pm$ 0,8	3,3 $\pm$ 1,5	NS	4,2 $\pm$ 1,3	3,5 $\pm$ 0,9	NS
T <sub>4</sub>	11,5 $\pm$ 1,9	10,7 $\pm$ 2,6	NS	9,9 $\pm$ 3	14,4 $\pm$ 2,1	0,02-0,01

tación tiroidea de I<sup>131</sup> lo es para las hembras (tabla I).

La cromatografía de hidrolizados tiroideos no ofrece diferencias significativas entre controles y problemas. Salvo el porcentaje de T<sub>4</sub> mayor para los cobayas machos que tomaron L-dopa y una elevación de la radiactividad en el origen del cromatograma en las hembras controles (tabla II).

Las distintas fracciones de los lípidos séricos (tabla III) se encuentran muy elevados en los cobayas que tomaron L-dopa. Destaca la cifra de colesterol, y, sobre todo, de triglicéridos y lípidos totales. Los valores de los lípidos totales fueron muy variables en las hembras (489, 580, 590, 1.409, 2.043 y 4.018), por lo que

hubieron de establecerse dos grupos de animales. Igual ocurrió para los triglicéridos (155, 212, 273, 836, 1.168 y 2.698). De todos modos, cualquiera de los valores estaba elevado muy significativamente al compararlo con los controles.

La elevación de los fosfolípidos séricos en los cobayas que tomaron L-dopa, aunque menos evidente, fue igualmente significativa.

### Discusión

Los resultados obtenidos en cobayas después de tomar L-dopa no evidencian un estímulo sobre la síntesis hormonal intratiroidea. En este sentido confirman los estudios de MELANDER *et al.* realiza-

Tabla III. *Valores en mg  $\times$  100 ml de las distintas fracciones lipídicas estudiadas.* Se expresan como media  $\pm$  desviación estándar. P: significación estadística. Los triglicéridos y lípidos totales de las hembras se expresan como dos medias por aparecer dos grupos de valores distintos (véase texto).

	HEMBRAS			MACHOS		
	Sin L-dopa	Con L-dopa	P	Sin L-dopa	Con L-dopa	P
Colesterol	71 $\pm$ 26	198 $\pm$ 53	0,001	69 $\pm$ 17	146 $\pm$ 37	0,001
Fosfolípidos	125 $\pm$ 33	217 $\pm$ 44	0,001-0,001	109 $\pm$ 38	165 $\pm$ 42	0,05-0,02
Triglicéridos	41 $\pm$ 13	213 $\pm$ 59 1567 $\pm$ 697	< 0,001 < 0,001	36 $\pm$ 8	315 $\pm$ 157	0,01-0,001
Lípidos totales	337 $\pm$ 9	553 $\pm$ 59 2490 $\pm$ 1360	0,01-0,001 0,01-0,001	314 $\pm$ 2	476 $\pm$ 107	< 0,001

dos en ratones y ratas, quienes no obtuvieron un claro efecto sobre la función tiroidea en el animal en condiciones basales y sólo la comprobaron después de la hipofisectomía o del bloqueo del tiroideo con tiroxina (11, 12, 13).

En el presente trabajo el único dato objetivo que ofrecían los cobayas que tomaron L-dopa fue una disminución significativa del yoduro inorgánico tiroideo tanto radiactivo como estable, y del  $I^{131}$  total sérico. Este hallazgo no es fácil de explicar; puede pensarse en un estímulo del sistema enzimático peroxidasa intratiroideo o en una inhibición del sistema deshalogenasa aunque, este último caso, al menos en el hombre (8, 19), se acompaña de bocio y frecuente hipofunción tiroidea que no presentaban los cobayas que tomaron L-dopa. La disminución del  $I^{131}$  sérico es posible que sea consecuencia del descenso del yoduro inorgánico tiroideo.

Con respecto a la elevación de los lípidos en el suero de los cobayas que tomaron L-dopa, experimentalmente se ha podido comprobar que, las catecolaminas epinefrina y norepinefrina, así como sus precursores (dopa y dopamina), producen un aumento de los lípidos circulantes, en especial, de los triglicéridos y ácidos grasos libres (2, 4, 5, 17). Sin embargo, el efecto de las catecolaminas sobre el colesterol y fosfolípidos es moderado y debe pensarse en otra explicación para los hallazgos referidos en los resultados.

En trabajos anteriores (15, 16), se había comprobado que el clofibrato, dextrán sulfato potásico y fosforilcolina, sustancias todas ellas hipolipemiantes, eran capaces de aumentar el yoduro inorgánico tiroideo, estimular la síntesis hormonal y, en algún caso, disminuir el bocio producido por el PTU en ratas.

Al comparar ambos experimentos, es decir, el efecto sobre la función tiroidea de sustancias lipodepresoras por un lado y la L-dopa por otro, se comprueba que el efecto lipodepresor coincide con un

aumento del yoduro inorgánico tiroideo y de la síntesis hormonal intratiroidea, mientras que la L-dopa, que incrementa todas las fracciones lipídicas estudiadas, se acompaña de una significativa disminución del yoduro inorgánico tiroideo sin modificarse la síntesis hormonal.

### Resumen

En cobayas de ambos sexos de 350 g de peso al comienzo del experimento, la administración de L-dopa (100 mg/kg de peso) durante 45 días produce una disminución significativa del yoduro estable y radiactivo tiroideo, del yoduro radiactivo total del plasma y sólo en las hembras un descenso de la captación tiroidea de  $I^{131}$ . La síntesis hormonal intratiroidea no se modifica así como tampoco los niveles séricos de PBI<sup>127</sup>.

Sobre los lípidos plasmáticos de L-dopa provoca una elevación muy marcada de las fracciones estudiadas (fosfolípidos, colesterol, triglicéridos y lípidos totales).

### Agradecimiento

A la Srta. M.<sup>a</sup> Carmen Miqueo por la eficaz ayuda en las determinaciones analíticas y análisis estadístico de los datos.

### Bibliografía

1. BENOTTI, J. y BENOTTI, N.: *Clin. Chem.*, **9**, 408, 1963.
2. DOLE, V. P.: *J. Clin. Invest.*, **35**, 150, 1956.
3. EGGSTEIN, M.: *Klin. Wschr.*, **44**, 267, 1966.
4. GORDON, R. S. y CHERKES, A.: *J. Clin. Invest.*, **35**, 206, 1956.
5. HESS, R.: En «Advances in lipid research». Vol. 2. (R. Paleotti, edit.) Academic Press. New York, 1964, p. 370.
6. KUNKEL, H. G., ARHENS, C. H. y EISENMEGER, W. J.: *Gastroenterology*, **11**, 499, 1948.
7. MAAYAN M. L., SHAPIRO, R. e INGBAR, H.: *Endocrinology*, **92**, 912, 1973.
8. MCGIRR, E. M. y HUTCHINSON, J. H.: *Lancet*, **1**, 1117, 1953.

9. MELANDER, A.: *Acta Endocr.*, **62**, 565, 1969.
10. MELANDER, A.: *Acta Endocr.*, **65**, 371, 1970.
11. MELANDER, A.: *Acta Physiol. Scand.*, Supp. **370**, 1971.
12. MELANDER, A. y SUNDLER, F.: *Endocrinology*, **90**, 188, 1972.
13. MELANDER, A., NILSSON, E. y SUNDLER, F.: *Endocrinology*, **90**, 144, 1972.
14. MELANDER, A., SUNDLER, F. y WATGREN, V.: *Endocrinology*, **93**, 193, 1973.
15. MUÑOZ-RODRÍGUEZ, M. y TORRANO-SAN FRANCISCO, E.: *Rev. esp. Fisiol.*, **27**, 325, 1971.
16. MUÑOZ-RODRÍGUEZ, M. y TORRANO-SAN FRANCISCO, E.: *Rev. esp. Fisiol.*, **29**, 17, 1973.
17. MUÑOZ-RODRÍGUEZ, M. y GARCÍA DE JALÓN, J.: *Rev. esp. Fisiol.*, **29**, 21, 1973.
18. MYANT, N. B.: En «Lipid Pharmacology». (R. Paleotti, edit.) Academic Press. New York, 1964, p. 299.
19. STANBURY, J. B., KASSENAAR, A. H. y MEIJER, J. W. A.: *J. Clin. Endocr. Met.*, **16**, 735, 1956.
20. SCHOENHEIMER, R. y SPERRY, W. M.: *J. Biol. Chem.*, **106**, 745, 1934.
21. WALDSTREIN, S. S.: *Ann. Rev. Med.*, **17**, 123, 1966.
22. ZILVERSMIT, D. B. y DAVIS, A. K.: *J. Lab Clin. Med.*, **35**, 155, 1950.

