

Efecto de la progesterona sobre niveles de lípidos en hígado y plasma de rata

J. M. Gandarias, C. Abad,* M. Lacort y B. Ochoa

Departamento de Fisiología y Bioquímica
Facultad de Medicina
Universidad de Bilbao
(Spain)

(Recibido el 12 de marzo de 1979)

J. M. GANDARIAS, C. ABAD, M. LACORT and B. OCHOA. *Effect of Progesterone on Rat Plasma and Liver Lipid Levels*. Rev. esp. Fisiol., 35, 471-474. 1979.

The effect of progesterone upon several lipidic parameters on rat liver and plasma was studied. Progesterone administration led to a significant increase in the hepatic triacylglyceride and cholesterol esterified levels and to a decrease in the phospholipid content. After progesterone treatment decreases in plasma total lipids, phospholipids, cholesterol and cholesterol esterified were observed, whereas plasma triacylglyceride and free fatty acid levels increased. The hormonal treatment altered the lipoprotein pattern, which significantly reduced the β -lipoprotein fraction.

Generalmente, el estudio de los efectos de progestágenos sobre metabolismo lipídico se ha realizado asociando la acción de estas hormonas con la de estrógenos. En este caso se hallan los abundantes estudios sobre efectos de anticonceptivos en metabolismo lipídico, así como sus implicaciones reguladoras (1, 3, 10, 11, 15, 18, 25).

Sin embargo, es prácticamente inexistente la bibliografía referente a las acciones de la progesterona sobre dicho metabolismo. Por tanto, se juzgó de interés llevar a cabo un estudio de las alteraciones que pudiera producir un tratamiento

aislado de progestágenos sobre diversos parámetros lipídicos.

Material y métodos

Se utilizaron ratas hembras adultas, Wistar, de peso medio 140 g, sometidas a dieta tipo y con libre acceso al agua. Los animales se dividieron en grupos, según su estado endocrino: 1) control (N), 2) tratados con progesterona (N + P), cedida por Schering España, S. A. (7 mg/día/100 g peso rata, 3 días). El grupo control se trató con un volumen adecuado de aceite de maíz debido al vehículo oleoso de la hormona.

Los animales se sacrificaron por desangrado, tras 24 horas de ayuno y agua *ad libitum*. Sangres e hígados fueron in-

* Departamento de Bioquímica. Facultad de Ciencias.

Tabla I. Efecto de la progesterona sobre niveles de lípidos hepáticos ($\bar{x} \pm E.S.$).
Valores de P vs N: ^a $P \leq 0,005$; ^b $P \leq 0,05$; ^c N.S. (n = 7).

Estado hormonal	Lípidos totales mg/g tejido húmedo	Fosfolípidos μ moles/g tej. húmedo	Triacilglicerol μ moles/g tej. húmedo	Ácidos grasos μ moles/g tej. húmedo	Colesterol libre mg/g tejido húmedo	Colesterol éster mg/g tejido húmedo
N	48,60 $\pm$ 0,70	35,62 $\pm$ 0,6	6,46 $\pm$ 0,40	0,74 $\pm$ 0,04	2,51 $\pm$ 0,15	0,424 $\pm$ 0,046
N + P	49,70 $\pm$ 0,75 ^c	30,34 $\pm$ 0,8 ^a	8,66 $\pm$ 0,40 ^a	0,66 $\pm$ 0,07 ^c	2,29 $\pm$ 0,15 ^c	0,957 $\pm$ 0,073 ^a

mediatamente utilizados para la experimentación. Se realizó un *pool* de plasmas de los animales en igual estado. Se extrajeron los lípidos totales hepáticos (9) y plasmáticos (5). Ambos se cuantificaron por gravimetría (6). Los lípidos neutros se separaron por cromatografía en capa fina (16) y se analizó cuantitativamente cada clase de lípidos: ácidos grasos (13), fosfolípidos (20), triacilglicerol (23), colesterol y sus ésteres (17). La separación de lipoproteínas se realizó por electroforesis en tiras de acetato de celulosa (Cellogel), empleando el tampón descrito por BERENDS *et al.* (4) y el tinte de COLFS y VERHEYDEN (7). Se cuantificaron en un densitómetro Chromoscan, provisto de integrador automático.

Para el análisis estadístico se empleó el parámetro «t» de Student. Valores de P mayores de 0,05 no se consideraron significativos.

Resultados y discusión

La progesterona aumentó el nivel plasmático de triacilglicerol (tabla II). En un estado de equilibrio, la concentración de triacilglicerol plasmático se mantiene por una igualdad entre la velocidad de síntesis hepática de triacilglicerol, su salida al plasma como componentes fundamentales de las lipoproteínas de muy baja densidad y su eliminación del mismo por parte de hígado y tejidos extrahepáticos. Un aumento de triacilglicerol plasmático supone el desplazamiento del equilibrio en uno u otro sentido.

Paralelamente al aumento de triacilglicerol lo hizo el nivel plasmático de ácidos grasos libres (tabla II), dato que pudiera estar conectado con el aumento observado del nivel hepático de triacilglicerol (tabla I). Este resultado se opone a otros ya descritos (3, 8, 14, 15). Sin embargo, estos datos globales no indican en qué medida se ve afectada la salida de esos triacilglicerol al plasma. El descenso de la fracción de lipoproteínas β (tabla III), juntamente con la acumulación de triacilglicerol plasmático, parece estar de acuerdo con la inhibición de la actividad lipolítica postheparínica (12) descrita para este tratamiento hormonal.

El nivel hepático de ácidos grasos libres permaneció constante tras la administración de progesterona. Hecho que concuerda con los resultados de AFOLABI *et al.* (1) referentes a la no alteración de las actividades del ácido graso sintetasa y acetil-CoA carboxilasa en los animales tratados con dicha hormona, no estando tampoco alterada la oxidación de ácidos grasos en hígado de pollo (19) o en hígado de rata (2).

La administración de progesterona produjo marcados descensos de los niveles plasmáticos de fosfolípidos, colesterol libre y colesterol esterificado, no alteró el colesterol libre hepático y aumentó el contenido hepático de colesterol esterificado (tablas I y II).

En los animales tratados con progesterona la síntesis de fosfolípidos y colesterol en hígado es algo menor de la normal (22, 24), saliendo asimismo al plasma

Tabla II. Efecto de la progesterona sobre niveles de lípidos plasmáticos ($\bar{x} \pm E.S.$).
Valores de P vs N: ^a P $\leq 0,005$ (n = 7).

Estado hormonal	Lípidos totales mg/ml plasma	Fosfolípidos μ moles/l plasma	Triacilglicerol μ moles/l plasma	Ácidos grasos μ moles/l plasma	Colesterol libre mg/100 ml plasma	Colesterol éster mg/100 ml plasma
N	2,78 $\pm$ 0,12	1.620,7 $\pm$ 25,9	223,0 $\pm$ 1,49	344,1 $\pm$ 20,3	18,41 $\pm$ 0,28	29,08 $\pm$ 0,76
N + P	2,02 $\pm$ 0,21 ^a	1.145,1 $\pm$ 34,1 ^a	322,6 $\pm$ 3,40 ^a	471,1 $\pm$ 18,3 ^a	13,16 $\pm$ 0,31 ^a	13,13 $\pm$ 0,58 ^a

Tabla III. Proporción de cada fracción de lipoproteínas en plasma de animales controles y tratados con progesterona.

Los datos se expresan como medias aritméticas de los porcentajes individuales $\pm$ error standard. Valores de P vs N: ^a P $\leq 0,005$; ^b P $\leq 0,05$; ^c N. S. (n = 7).

Estado hormonal	β	Pre- β	α
N	17,63 $\pm$ 1,02	23,90 $\pm$ 2,62	58,46 $\pm$ 1,58
N + P	12,34 $\pm$ 1,82 ^b	25,60 $\pm$ 1,66 ^c	62,02 $\pm$ 2,19 ^c

en menor cantidad, donde por tanto existe menor concentración de los mismos. El acentuado incremento de colesterol esterificado en el hígado de esos animales se interpreta como un aumento de la esterificación del colesterol libre plasmático por medio de la lecitín: colesterol aciltransferasa (LCAT). No se detectó, sin embargo, aumento en el contenido hepático de colesterol libre, lo que pudiera deberse a que la incrementada transferencia de colesterol desde el plasma al hígado se equilibra con un aumento de su esterificación, oxidación (21) y degradación a ácidos biliares (11).

Resumen

Se ha estudiado el efecto de la progesterona sobre niveles de diversos parámetros lipídicos en hígado y plasma de rata. La administración de progesterona produjo un aumento del con-

tenido hepático de triacilglicerol y colesterol esterificado y un descenso del contenido de fosfolípidos. En el plasma se observaron descensos de lípidos totales, fosfolípidos, colesterol libre y esterificado, mientras que aumentó el nivel de triacilglicerol y de ácidos grasos libres. La fracción de lipoproteínas β fue la única alterada significativamente por el tratamiento hormonal.

Bibliografía

1. AFOLABI, S. K., KISSEBAH, A., VYDELINGUM, N., TULLOCH, B. R. y FRASER, T. R.: *J. Endocrinol.*, **62**, 58P, 1974.
2. BALNAVE, D. y PEARCE, J.: *Int. J. Biochem.*, **6**, 25-33, 1975.
3. BECK, P.: En «Metabolic effects of gonadal hormones and contraceptive steroids» (Salhanick, H. A., Kipnis, D. M. y Vander Wiele R. L., eds.). Plenum Press, Nueva York, 1969, pp. 97.
4. BERENDS, C. T., DE JUNG, J. y ZONDAG, H. A.: *Clin. Chim. Acta*, **41**, 187-198, 1972.
5. BLIGH, E. G. y DYER, W. J.: *Can. J. Biochem. Physiol.*, **39**, 911-917, 1959.
6. BLOOR, W. R.: *J. Biol. Chem.*, **77**, 53-61, 1928.
7. COLFS, B. y VERHEYDEN, J.: *Clin. Chim. Acta*, **18**, 325-334, 1967.
8. FALLAT, R. y GLUECK, Ch. J.: *Lipids*, **9**, 117-120, 1974.
9. FOLCH, J., LEES, M. y SLOANESTANLEY, G. M.: *J. Biol. Chem.*, **226**, 497-509, 1957.
10. FURMAN, R. H., ALAUPOVIC, B. y HOWARD, R. P.: *Prog. Biochem. Pharmacol.*, **2**, 215-221, 1967.
11. HAGENFELDT, L., HAGENFELDT, K. y WAHREN, J.: *Horm. Metab. Res.*, **9**, 66-69, 1967.
12. HAZZARD, W. R., NOTTER, D. T., SPIGER,

- M. J. y BIERMAN, E. L.: *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 35, 425-439, 1972.
13. ITAYA, K. y UI, M.: *J. Lipid Res.*, 6, 16-20, 1975.
14. KKKI, M. y NIKKILÄ, E. A.: *Metabolism*, 20, 878-889, 1971.
15. KISSEBAH, A. H., HARRIGAN, P. y WYNN, V.: *Horm. Metab. Res.*, 5, 184-190, 1973.
16. KRELL, K. y HASHIM, S. A.: *J. Lipid Res.*, 4, 407-416, 1963.
17. LIEBERMAN-BURCHARD: En «Techniques modernes de laboratoire et explorations fonctionnelles», L. Hartmann, L'expansion scientifique française. Paris, 1971.
18. LYMAN, R. L., SHANNON, A., OSTWALD, R. y MILJANICK, P.: *Can. J. Biochem.*, 42, 365-371, 1974.
19. PEARCE, J. y BALNAVE, D.: *J. Endocrinol.*, 62, 425-426, 1974.
20. ROUSER, G., SIAKOTOS, A. N. y FLEISCHER, S.: *Lipids*, 1, 85-93, 1966.
21. SAINI, V. C. y PATRICK, J. J.: *Biochim. Biophys. Acta*, 202, 556-561, 1970.
22. SOLER-ARGILAGA, C., DANON, A., WILCOX, H. G. y HEIMBERG, M.: *Lipids*, 11, 517-525, 1976.
23. VAN HANDEL, E. y ZILVERSMITH, B. B.: *J. Lab. Clin. Med.*, 50, 152-161, 1957.
24. WILCOX, H. G., DUNN, G. D. y HEIMBERG, M.: *Biochim. Biophys. Res. Comm.*, 73, 733-740, 1976.
25. WYNN, V., DOAR, J. W. H., MILLS, G. L. y STOKES, T.: *The Lancet*, II, 756-760, 1969.