

Efecto de una dieta rica en colesterol en ratas preñadas y en sus fetos

Effect of dietary cholesterol in pregnant rats and their fetuses

MUNILLA, M. A. y HERRERA, E.

Facultad de Ciencias Experimentales y Técnicas. Universidad San Pablo-CEU. Ctra. de Boadilla del Monte km. 5.3. 28668 Madrid.

RESUMEN

Para estudiar la respuesta a una dieta rica en colesterol durante la gestación, desde el día en que se cruzaron, las ratas fueron alimentadas con una dieta suplementada o no con 2% de colesterol y 1% de colato sódico, y estudiadas al día 20 de gestación. La dieta rica en colesterol produjo un aumento de los niveles plasmáticos de colesterol y triglicéridos, así como un acumulo de colesterol y triglicéridos en el hígado. La concentración hepática de colesterol y triglicéridos se correlacionó de forma lineal y respectiva con los niveles de colesterol y triglicéridos en el plasma materno. Dicha dieta rica en colesterol también produjo un incremento de la concentración de colesterol en placentas, el cual también se correlacionó linealmente con los niveles de colesterol plasmático, mientras que no modificó la concentración de triglicéridos en este órgano. A pesar de esos cambios en los lípidos circulantes en el lado materno, la dieta rica en colesterol no modificó los niveles de colesterol ni triglicéridos plasmáticos en los fetos, y no alteró el número de fetos ni su peso corporal. Estos resultados indican una falta de transporte de colesterol de la madre al feto a través de la placenta, y permiten proponer que el feto satisface sus necesidades de colesterol mediante su propia síntesis. **Palabras clave:** Gestación. Dieta rica en colesterol. Lípidos plasmáticos. Colesterol en placenta.

ABSTRACT

In order of studying the responsiveness to a cholesterol-rich diet during gestation, female rats were fed with a diet supplemented or not with 2% cholesterol and 1% sodium cholate from the day of mating, and were studied at day 20 of pregnancy. The cholesterol-rich diet enhanced the plasma levels of both cholesterol and triglycerides and liver concentration of both cholesterol and triglycerides. Liver cholesterol and triglycerides were linearly correlated to plasma levels of cholesterol and triglycerides, respectively. Cholesterol-rich diet also enhanced cholesterol concentration in the placenta, which was linearly correlated to maternal plasma cholesterol levels, whereas it did not modify placental triglyceride concentration. In spite of those changes in maternal plasma lipids, the cholesterol-rich diet did not modify fetal plasma cholesterol or triglyceride levels, nor affected litter size and fetal weight. These findings indicate the lack of placental cholesterol transfer, suggesting that fetal cholesterol needs are fulfilled by own cholesterol synthesis. **Key words:** Pregnancy. Cholesterol-rich diet. Plasma lipids. Placental cholesterol.

no modificó la cantidad de ingesta diaria de los animales ni el peso corporal de las ratas, así como ninguno de los parámetros de desarrollo fetal estudiados tales como el peso de los fetos, del *conceptus* y de las placentas, o el número de fetos y de reabsorciones. A pesar de esta falta de efecto de la DRC sobre parámetros corporales de madres y fetos, como se muestra en la Figura 1 esta dieta produjo una intensa hipercolesterolemia en las ratas, la cual resultaba ya manifiesta al día 10 de haber sido alimentadas con ella. Al día 20 de experimento, las ratas sometidas a DRC presentaban unos niveles plasmáticos de colesterol que llegaban a ser del orden de 6 veces más altos que los observados en las ratas alimentadas con DC. Este intenso efecto hipercolesterolemiante de la dieta rica en colesterol aquí utilizada es similar al observado por otros autores con otros tipos de dietas, también suplementadas con distintas cantidades de colesterol (12,14,17). A su vez, como también se muestra en la Figura 1, en las ratas alimentadas con DC, a lo largo de la gestación los niveles de colesterol en plasma no solamente no aumentan, sino que tanto al día 10 como al día 20 de gestación, los valores obtenidos eran incluso inferiores a los encontrados en los mismos animales al día 0. Este dato no sorprende, ya que a diferencia de la consistente hipertrigliceridemia, los niveles de colesterol normalmente aumentan relativamente poco en la gestante, y esto se ha encontrado tanto en la mujer (1-3) como en la rata (5). Se piensa que gracias al incremento en los niveles de estrógenos, en la gestante se produce un aumento en los receptores de LDL (18-20). De hecho,

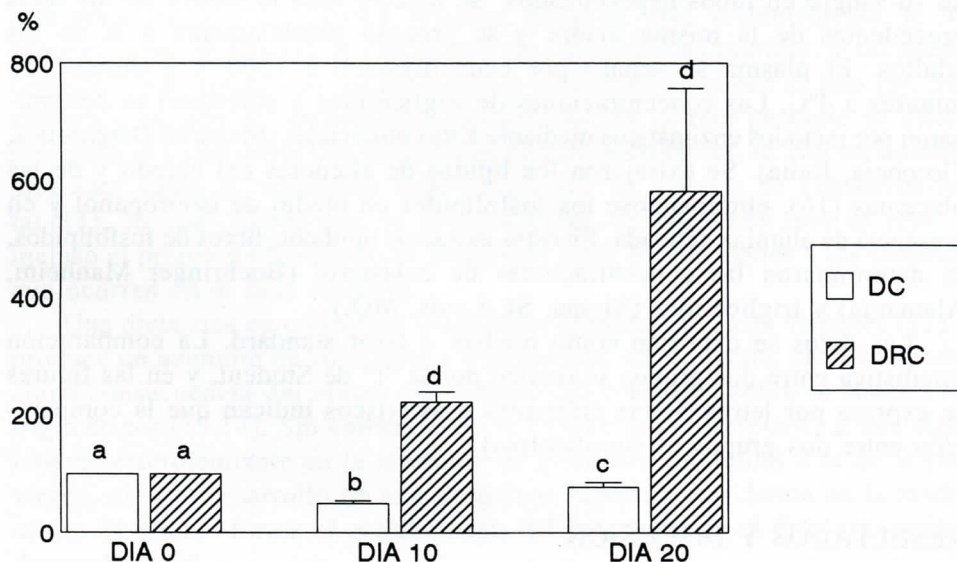


Fig. 1.—Porcentaje de colesterol plasmático respecto al día 0 en ratas preñadas de 20 días.

hay estudios directos que demuestran el efecto de los estrógenos incrementando dichos receptores (21), y ello podría facilitar un mayor aclaramiento de estas lipoproteínas ricas en colesterol, impidiendo que sus niveles aumenten tanto como, sin embargo ocurre con los triglicéridos. Esta interpretación concuerda con la enorme hipercolesterolemia aquí encontrada en las ratas a DRC, ya que se conoce que en condiciones experimentales comparables a las nuestras, pero en ratas no-gestantes, disminuye drásticamente la expresión y la actividad de los receptores LDL (17). Así pues, nuestros datos permiten proponer que la intensa hipercolesterolemia desarrollada por la DRC en las ratas preñadas produce tal inhibición de la expresión de receptores LDL, que impide el potencial efecto positivo de los estrógenos sobre ellos. Lógicamente, se requieren experimentos más directos para comprobar esta posibilidad.

En la Figura 2 se presentan los niveles plasmáticos de triglicéridos a lo largo de la gestación en ambos grupos experimentales. En las ratas alimentadas con DC, al día 10 de gestación no cambia este parámetro, mientras que al día 20 se observa un incremento significativo. Este efecto hipertrigliceridemiante en la rata durante el último tercio de la gestación coincide con el observado por otros autores, incluyendo nuestro propio laboratorio (15,22,23), y es el resultado de un aumento en la producción hepática de triglicéridos y una disminución de su aclaramiento. Como también se muestra en la figura 2, las ratas alimentadas con DRC tienden a presentar unos niveles circulantes de triglicéridos más altos que los de las ratas que recibieron DC, aunque las diferencias no llegan a ser significativas. Esta tendencia a incrementar los

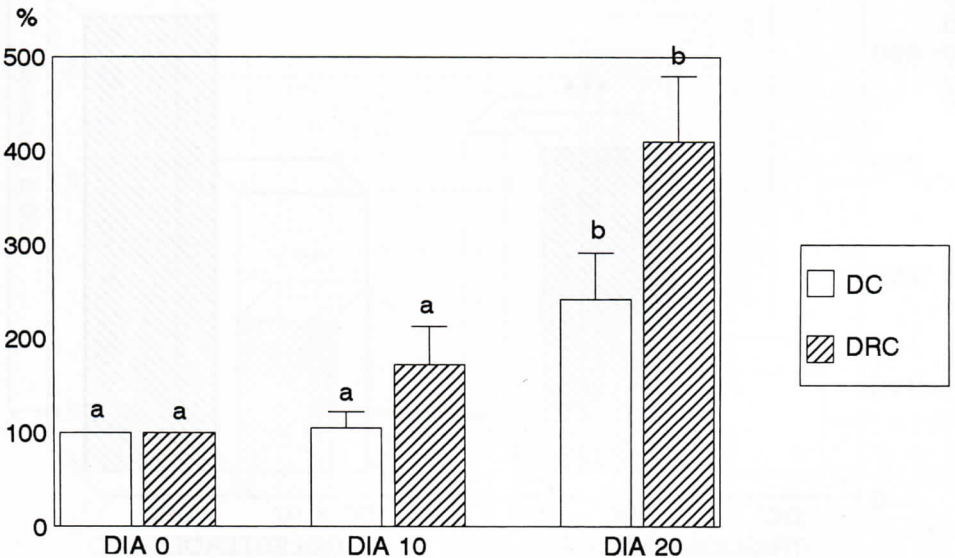


Fig. 2.—Porcentaje de triglicéridos plasmáticos respecto al día 0 en ratas preñadas de 20 días.

niveles de triglicéridos en ratas tratadas con DRC no sorprende en base al conocido efecto del colesterol de la dieta incrementando síntesis hepática de triglicéridos (14). Es posible incluso que, el hecho de que la secreción de triglicéridos hepáticos ya se encuentra aumentada en las ratas gestantes controles (24,25), impida detectar un mayor efecto sobre este parámetro en las que fueron alimentadas con DRC.

Los cambios en los niveles circulantes de triglicéridos y colesterol vienen acompañados de cambios incluso más pronunciados en su respectiva concentración en hígado. Así, como se muestra en la figura 3, al día 20 de preñez, las ratas que se habían alimentado con la DRC presentaban concentraciones de triglicéridos y colesterol en su hígado mucho más altas que las alimentadas con DC. En el caso de los triglicéridos, la diferencia es más del doble y altamente significativa. Esto no sorprende, ya que como hemos comentado arriba, se conoce que la dieta rica en colesterol estimula la síntesis hepática de ácidos grasos y triglicéridos (14,26). Realmente, este efecto de la DRC sobre la concentración hepática de triglicéridos es muy superior al que habíamos observado sobre los niveles plasmáticos de triglicéridos, lo que apoya la idea de que el sistema de secreción hepática de triglicéridos se encuentra ya

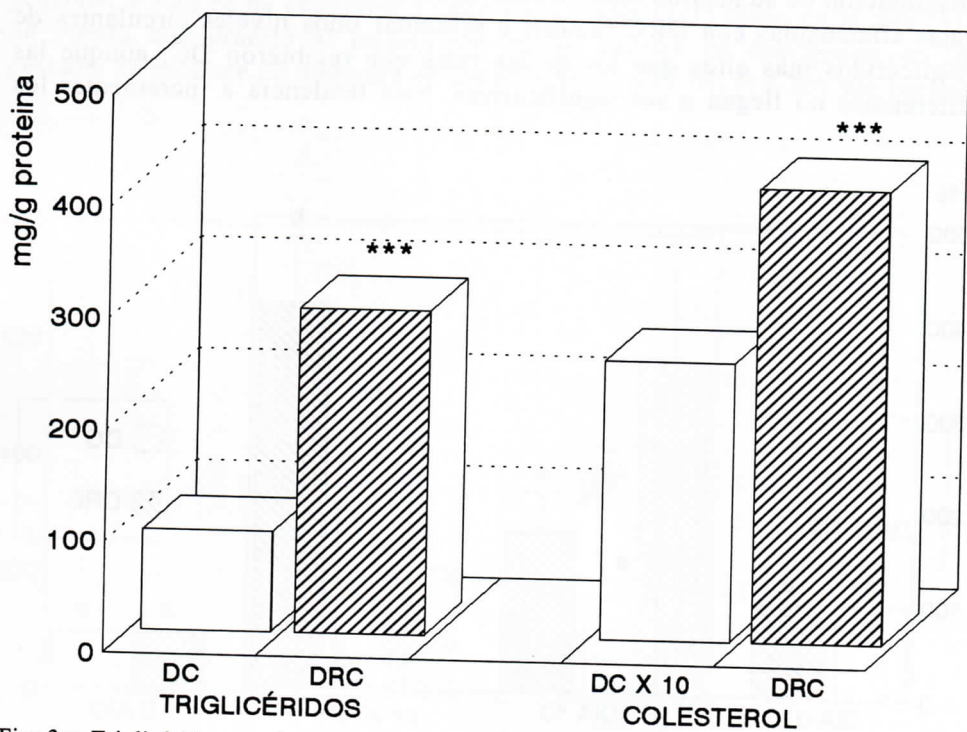


Fig. 3.—Triglicéridos y colesterol en hígado de ratas preñadas de 20 días.

en su máxima actividad en la rata gestante. Así pues, un incremento en la síntesis hepática de estos compuestos no puede ser acompañado por un incremento paralelo en su secreción a la circulación, probablemente debido a que el sistema ya estaba acelerado en condiciones basales, como sería el caso de las ratas preñadas controles (DC). En el caso del incremento en la concentración hepática de colesterol en las ratas alimentadas con DRC el efecto debe ser consecuencia de la mayor llegada de remanentes de los quilomicrones derivados de la dieta, ya que es bien conocido que un exceso de colesterol en la dieta inhibe su propia síntesis (27-29).

Como se muestra en la figura 4, la concentración de colesterol y triglicéridos en la placenta varía de forma muy similar a como lo hacían los niveles de estos compuestos en sangre, siendo significativamente más alta la de colesterol en las ratas alimentadas con DRC que en las de DC, mientras que en el caso de los triglicéridos la diferencia no llega a ser significativa. La síntesis de colesterol en la placenta es muy baja (30,31), por lo que su concentración depende preferentemente del colesterol circulante en el plasma materno. De acuerdo con esta interpretación, nosotros hemos observado que cuando se comparan los datos individuales de los niveles plasmáticos de colesterol en el plasma materno y la concentración de colesterol en la placenta, resulta una correlación lineal, positiva y significativa ($p < 0.01$). En el caso de los triglicéridos en la placenta, no se obtuvo una correlación significativa cuando eran comparados con los triglicéridos plasmáticos. Esta falta de correlación no sor-

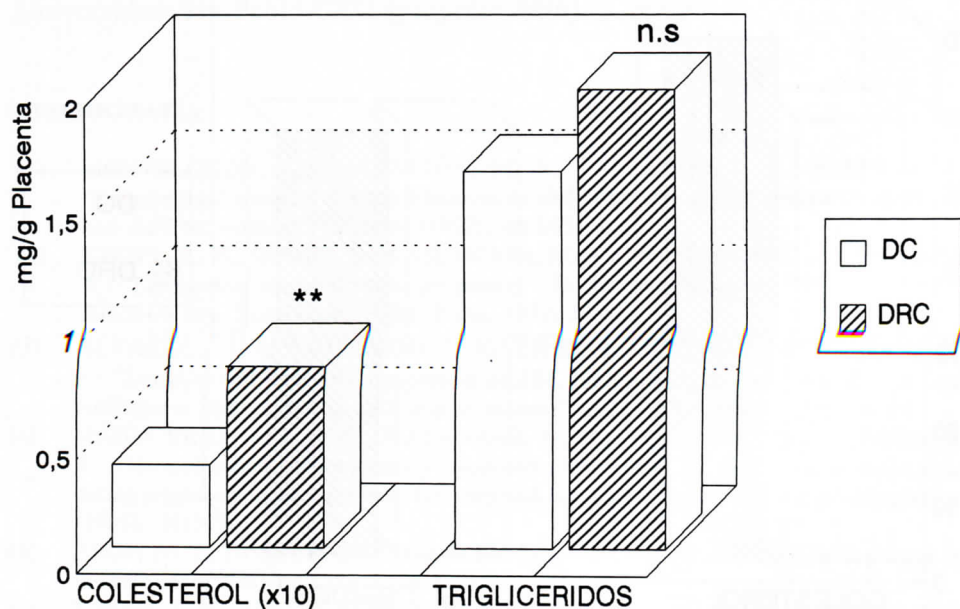


Fig. 4.—Colesterol y triglicéridos en placenta de ratas preñadas de 20 días.

prende, dado que en la placenta hay sistemas lipolíticos capaces de hidrolizar los triglicéridos que ahí llegan, en un sistema que contribuye a la liberación de ácidos grasos en el lado fetal (32). Así pues, cuando el incremento de triglicéridos en el plasma materno es moderado, como hemos observado que ocurre en las ratas alimentadas con DRC, es posible que una parte de los que son captados por la placenta son sometidos a la hidrólisis, impidiéndose así alcanzar ese grado de significatividad entre dichos niveles y la concentración de triglicéridos en este órgano.

Como se indicó en la Introducción, otro de los objetivos del presente estudio era determinar la potencial influencia de la hipercolesterolemia producida por la DRC sobre los fetos. En la figura 5 se resumen los valores de colesterol y triglicéridos en el plasma fetal, y en ellos se observa que a pesar del enorme incremento de los niveles de colesterol en el plasma materno y de la correlación entre el colesterol materno y su concentración en la placenta, la DRC no modifica los niveles de colesterol ni de triglicéridos en el plasma fetal. En el caso de los niveles de colesterol, estos resultados permiten concluir que la placenta es impermeable al colesterol. Realmente, como ocurre con otros lípidos (en particular, ácidos grasos), de existir una transferencia placentaria de colesterol debería ocurrir en función de gradiente de concentración. Comparando los niveles plasmáticos de colesterol en el lado

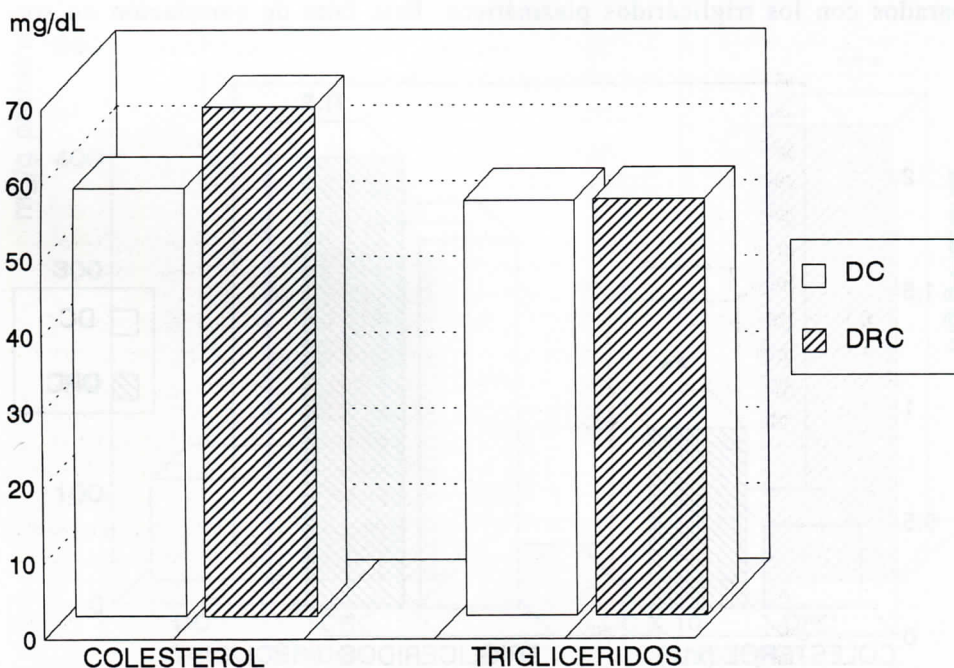


Fig. 5.—Colesterol y triglicéridos plasmáticos en fetos de 20 días.

materno (figura 1) y en el fetal (figura 5), resulta evidente que el gradiente madre/feto aumenta enormemente (más de 10 veces) en las ratas alimentadas con DRC en relación con las alimentadas con DC. De existir alguna capacidad de transferencia placentaria de colesterol, este cambio tendría que haber producido, al menos, alguna modificación en los niveles plasmáticos de colesterol en el lado fetal, lo cual no ocurre (figura 5). Además, el tratamiento con DRC ha producido una hipercolesterolemia en las ratas desde la primera mitad de la gestación, por lo que no es solamente el resultado de un efecto agudo sino prolongado durante todo el tiempo de tratamiento. Así pues, nuestros resultados permiten concluir que el colesterol materno no atraviesa la placenta. A su vez, el hecho de que el colesterol es esencial para el desarrollo fetal, y de que la DRC no afectó el peso de los fetos, su número por camada o el número de reabsorciones, indica que la hipercolesterolemia materna no influye en la disponibilidad de colesterol por parte del feto. Se conoce que la actividad de la síntesis de colesterol es elevada en la etapa fetal (30,33), y la ausencia de transferencia placentaria de colesterol apoyan la conclusión de que dicha síntesis es suficiente para satisfacer las necesidades de colesterol del feto.

AGRADECIMIENTOS

El presente trabajo se ha realizado con una ayuda de investigación de la Universidad San Pablo-CEU (proyecto 9/96).

BIBLIOGRAFÍA

- (1) MONTELONGO, A., LASUNCIÓN, M. A., PALLARDO, L. F., HERRERA, E.: "Longitudinal study of plasma lipoproteins and hormones during pregnancy in normal and diabetic women". *Diabetes* (1992), **41**:1651-1659.
- (2) KNOPP, R. H., BONET, B., LASUNCIÓN, M. A., MONTELONGO, A., HERRERA, E.: "Lipoprotein metabolism in pregnancy". In: Herrera E, Knopp RH, eds. *Perinatal Biochemistry*. Boca Raton: CRC Press, 1992, 19-51.
- (3) ÁLVAREZ, J. J., MONTELONGO, A., IGLESIAS, A., LASUNCIÓN, M. A., HERRERA, E.: "Longitudinal study on lipoprotein profile, high density lipoprotein subclass, and postheparin lipases during gestation in women". *J Lipid Res* (1996), **37**:299-308.
- (4) MABUCHI, H., SAKAI, Y., WATANABE, A., HABA, T., KOIZUMI, J., TAKEDA, R.: "Normalization of low-density lipoprotein levels and disappearance of xanthomas during pregnancy in a woman with heterozygous familial hypercholesterolemia". *Metabolism* (1985), **34**:309-315.
- (5) ARGILES, J., HERRERA, E.: "Lipids and lipoproteins in maternal and fetus plasma in the rat". *Biol Neonate* (1981), **39**:37-44.
- (6) KNOPP, R. H., ZHU, X., BONET, B.: "Effects of estrogens on lipoprotein metabolism and cardiovascular disease in women". *Atherosclerosis* (1994), 110 Suppl. S83-S91.