

Efecto de la ACTH, dexametasona y adrenalectomía sobre la secreción de testosterona en la rata

P. Montilla, J. A. Navarro, J. Montilla, J. Vargas y M. C. Muñoz*

Departamento de Bioquímica
Facultad de Medicina
Universidad de Córdoba
14004 Córdoba (España)

(Recibido el 7 de noviembre de 1988)

P. MONTILLA, J. A. NAVARRO, J. MONTILLA, J. VARGAS, and M. C. MUÑOZ. *Effect of ACTH, Dexamethasone and Adrenalectomy on Testosterone Secretion in Rat*. Rev. esp. Fisiol., 45 (4), 323-326, 1989.

The effect of ACTH (100 µg/animal/day, i.p.), dexamethasone (75 µg/animal/day, s.c.), both for three consecutive days, and adrenalectomy, with or without dexamethasone, maintained according to the group, one, two or three days, on the plasmatic testosterone and corticosterone levels, has been studied in adult male Wistar rats. ACTH and adrenalectomy produced a high decrease in testosterone levels ($p < 0,001$ for the three days studied). Dexamethasone produced lower testosterone levels in the first day followed by partial recuperation between the second and the third days of its administration. Dexamethasone produced the effects mentioned for intact animals. The changes in corticosterone levels were according to an adequate response of the hypothalamus-pituitary-adrenal system under these experimental circumstances. ACTH exerts an inhibitory effect on testosterone secretion in the rat, so that such an effect from the data obtained after adrenalectomy and simultaneous dexamethasone injections, does not seem to be mediated either by the presence of adrenals or high corticosterone levels.

Key words: ACTH, Dexamethasone, Adrenalectomy, Testosterone, Corticosterone, Plasma.

En la función testicular juega un importante papel la hormona adrenocorticotropa (ACTH). Estudios realizados en rata han puesto de manifiesto que esta hormona administrada a dosis elevadas inhibe la producción testicular de testosterona (3, 5, 15), siendo fundamental en este efecto la presencia de adrenales funcionalmente activas (11). Tal efecto no ha sido

demostrado en otras especies animales en estudios verificados *in vivo* o *in vitro* y en las que observan el fenómeno inverso al descrito en la rata (2, 9).

Es muy discutida la naturaleza del mecanismo por el cual la ACTH produce esta acción inhibitoria en la secreción de testosterona. Para unos autores se trataría de una acción directa de la corticosterona sobre el testículo (6, 8, 22), mientras que para otros estaría vinculada a una inhibi-

* A quien debe dirigirse la correspondencia.

ción de la secreción de FSH y LH por exceso de corticosterona, criterio avalado por experimentos que demuestran en la rata castrada-adrenalectomizada y portadora de un implante de testosterona cómo los incrementos de FSH y LH postcastración sólo se inhiben con la simultánea administración de acetato de corticosterona (19).

Este estudio explora el papel del sistema hipotálamo-hipófiso-adrenal en tres circunstancias experimentales que implican cambios importantes en la dinámica de este eje: administración repetida de ACTH, de dexametasona y por adrenalectomía. Para ello se han valorado simultáneamente los cambios de los niveles plasmáticos de corticosterona y testosterona en cada una de estas condiciones experimentales.

Material y Métodos

Se utilizan ratas Wistar machos de cuatro meses de edad y un peso medio de 300 g. Los animales fueron sometidos a condiciones reguladas de temperatura (23° C), de iluminación (14 h de luz/10 h de oscuridad), de alimentación y agua *ad libitum*.

Los grupos experimentales son los expuestos en las tablas I y II. La ACTH, en forma de Nuvacthen Depot, se administró a la dosis de 100 µg/animal/día, i.p., durante tres días consecutivos y cada 24 horas. Igual pauta se siguió en el suministro de dexametasona en vehículo oleoso (75 µg/animal/día, s.c.). La adrenalectomía (14) se mantuvo, según grupo, de uno a tres días.

A las 24, 48 y 72 h de cada una de las maniobras descritas se tomaron muestras sanguíneas por punción yugular a las 9 a. m., en las que se determinaron los niveles plasmáticos de corticosterona y testosterona. La primera se determinó por método fluorimétrico (23) y la segunda, por RIA (13).

Los grupos de sólo vehículo recibieron el disolvente respectivo y a igual volumen que los experimentales.

Resultados

La ACTH produce descensos significativos de los niveles plasmáticos de testosterona, que se intensifican con la repetición de las dosis, mientras que los de corticosterona se elevan significativamente, tras la segunda y tercera inyección (tabla I).

La dexametasona determina un descenso de la testosterona plasmática en el primer día, y fue de menor intensidad en el segundo y tercer día. Respecto a la corticosterona, la caída de los niveles fueron incrementando con el tiempo, siendo desde el primer día significativos los descensos.

La adrenalectomía proporcionó decrementos significativos de ambos niveles hormonales, produciendo la dexametaso-

Tabla I. Efecto de la ACTH (100 µg/día) y de la dexametasona (75 µg/día) sobre los niveles de testosterona y corticosterona en ratas intactas.

Media ± error estándar. Animales por grupo, 6.

Grupos	Testosterona (ng/ml)	Corticosterona (µg/dl)
Control	4,47 ± 0,41	19,05 ± 2,10
ACTH		
Vehículo	6,09 ± 0,47	21,30 ± 2,38 ^a
24 h	1,69 ± 0,58 ^a	36,87 ± 3,38 ^a
48 h	0,75 ± 0,81 ^a	47,05 ± 4,66 ^a
72 h	0,51 ± 0,32 ^a	52,00 ± 3,87 ^a
Dexametasona		
Vehículo oleoso	5,76 ± 0,61	18,96 ± 1,93
24 h	1,97 ± 0,39 ^b	7,78 ± 0,99 ^a
48 h	3,64 ± 0,38 ^c	5,02 ± 0,61 ^a
72 h	4,25 ± 0,45 ^{NS}	3,95 ± 0,36 ^a

a: valor de p < 0,001 v.s. respectivos vehículos.

b: valor de p < 0,001 v.s. vehículo oleoso.

c: valor de p < 0,05 v.s. vehículo oleoso.

NS: no significativo v.s. control y vehículo oleoso.

Tabla II. Efecto de la adrenalectomía y de la administración de dexametasona (75 µg/día) sobre los niveles plasmáticos de testosterona y corticosterona.

Media ± error estándar. Animales por grupo, 6.

Grupos	Testosterona (ng/ml)	Corticosterona (µg/dl)
Control	4,47 ± 0,41	19,05 ± 2,10
Adrenalectomía		
24 h	0,65 ± 0,09 ^a	1,48 ± 0,11 ^a
48 h	0,57 ± 0,06 ^a	1,09 ± 0,09 ^a
72 h	0,41 ± 0,07 ^a	1,30 ± 0,14 ^a
Adren. + Dexa.		
24 h	1,67 ± 0,14 ^{b,c}	0,96 ± 0,08 ^a
48 h	2,95 ± 0,31 ^{b,d}	1,12 ± 0,10 ^a
72 h	3,19 ± 0,37 ^{b,d}	1,00 ± 0,11 ^a

a: valor de p < 0,001 v.s. grupo control.

b: valor de p < 0,001 v.s. respectivo de adrenalectomía.

c: valor de p < 0,001 v.s. control.

d: valor de p < 0,05 v.s. control.

na una recuperación de los valores de testosterona entre el 2º y 3º día (tabla II).

Discusión

Los resultados obtenidos con ACTH hablan en favor de que esta hormona reduce la secreción de testosterona, siendo ello coherente con otros estudios realizados en esta misma especie animal (3, 5, 15, 19). Sin embargo, no lo son con aportaciones recientes *in vivo* e *in vitro*, que observan un incremento de la liberación de testosterona tras dosis crecientes de ACTH y de que este efecto se produce con independencia de LH (2). De igual modo, estos resultados no son acordes con las investigaciones que refieren una absoluta falta de respuesta de la testosterona a la ACTH (9).

El descenso de la testosterona producido por ACTH se ha relacionado con los altos niveles de corticosterona producidos, los cuales actuarían aumentando el efecto de retroalimentación negativa de la

testosterona (19). Pero el hecho de que la adrenalectomía, situación en la que se producen rápidos incrementos de ACTH periférico por ausencia de glucocorticoides, produzca un efecto similar sobre los niveles de testosterona que la ACTH, descarta la necesidad de adrenales intactas de altos niveles de corticosterona (11, 19).

La dexametasona produce un descenso inicial de los valores de testosterona, que se recuperan entre el segundo y tercer día. La explicación de este efecto es difícil de establecer y en especial por el fenómeno de rebote que experimenta la testosterona en las inyecciones repetidas. Existen datos de que los glucocorticoides sintéticos o naturales pueden inhibir la secreción de LH y anular la respuesta a la administración de LH-RH exógena, habiéndose aportado datos en este sentido desde la endocrinología experimental y clínica (1, 4, 7), así como de que la capacidad de estos esteroides, para inhibir la secreción de LH depende de la naturaleza, vía de administración y tiempo de actuación de los mismos (4). Según lo expuesto, los cambios producidos por dexametasona podrían ser explicados de acuerdo con estos criterios.

La adrenalectomía desciende muy significativamente, desde el primer día, los niveles de testosterona, lo que es coherente con lo descrito para ACTH. Cuando la dexametasona se asocia a esta condición experimental, los descensos de testosterona no son tan intensos, de tal modo que hacia el tercer día la diferencia respecto al grupo control es débilmente significativa ($p < 0,05$). Este efecto de la dexametasona en el curso de la adrenalectomía potencia aún más el papel de ACTH como inhibidor de la secreción de testosterona, especialmente si se asume que a esta dosis la dexametasona inhibe, de forma potente y prolongada, la liberación de ACTH (17).

Es de difícil explicación cómo la ACTH inhibe la secreción de testosterona en ausencia de adrenales, más aún si se considera que la LH periférica aumenta tras la adrenalectomía (19). La explicación más

aceptable es que la sensibilidad de la hipófisis para liberar LH se modifica en presencia de altas cotas de ACTH, como se ha demostrado en la rata impúber y en ratas adultas portadoras de tumores hipersecretantes de ACTH y PRL (20, 21).

Concluyendo, la administración de ACTH descendiendo la secreción de testosterona, pareciendo que es un efecto propio de esta hormona y no mediado por los esteroides adrenales según se deduce de los efectos obtenidos en la secreción de testosterona con la adrenalectomía y con la administración de dexametasona en el animal intacto y en el adrenalectomizado.

Resumen

Se estudia en ratas Wistar machos, adultas, el efecto de la ACTH (100 µg/animal/día, i.p.), de la dexametasona (75 µg/animal/día, s.c.), ambas durante tres días consecutivos, y de la adrenalectomía, mantenida de uno a tres días, según grupo, con o sin dexametasona, sobre los niveles plasmáticos de testosterona y corticosterona. La ACTH y la adrenalectomía producen descensos significativos de los niveles de testosterona ($p < 0,001$, para los tres días). La dexametasona tanto en el animal intacto como en el adrenalectomizado disminuye los valores de testosterona en el primer día y, con menor intensidad durante el segundo y el tercer día. Los cambios plasmáticos de corticosterona son acordes con las respuestas del sistema hipotálamo-hipófiso-adrenal en las condiciones experimentales indicadas. La acción inhibidora de la ACTH sobre la secreción de testosterona en la rata, tras la adrenalectomía y la administración de dexametasona a ratas intactas y adrenalectomizadas, no parece estar mediada por la presencia de adrenales ni por elevadas tasas de corticosterona.

Palabras clave: ACTH, Dexametasona, Adrenalectomía, Testosterona, Corticosterona, Plasma.

Bibliografía

- Adams, M.R., White, R.H., y Chipp, B.E.: *Ann. Intern. Med.*, 104. 648-651. 1986.
- Armario, A., Perelló, A. y López-Calderón, A.: *Life Sci.*, 39. 1119-1126. 1986.
- Asling, C.W., Reihardt, W.D. y Li, Ch.: *Endocrinology*, 48. 534-540. 1951.
- Baker, B.L., Scharrer, M.A., y Li, Ch.: *Anat. Record.*, 106. 345-349. 1950.
- Baldwin, D.M.: *Endocrinology*, 105. 120-129. 1979.
- Bambino, T.H. y Hsueh, A.J.: *Endocrinology*, 108. 2142-2149. 1981.
- Bocuzzi, G., Angeli, D. y Fonzo, G.P.: *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 46. 8-13. 1978.
- Desjardins, C. y Ewins, L.: *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 137. 578-585. 1971.
- Juniewicz, P.E., Keeney, D.S. y Ewing, L.: *Endocrinology*, 122. 891-898. 1988.
- Liptrap, R.M. y Raeside, J.I.: *J. Endocrinol.*, 66. 123-129. 1975.
- Mann, D.R. y Korowitz, C.D.: *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 150. 115-119. 1975.
- Pitzel, L., Hartig, A., Fenske, M. y König, A.: *Exp. Clin. Endocrinol.*, 83. 14-21. 1984.
- Pitzel, L., Kendoff, A., Osterloh, B. y König, A.: *Exp. Endocrinol.*, 83. 297-305. 1984.
- Pomeau-Delille, G.: *Techniques biologiques en Endocrinologie Experimentale chez le rat*. Masson et Cie. Paris, 1953.
- Saez, J.M., Morera, A.M. y Evain, D.: *Endocrinology*, 101. 1256-1260. 1977.
- Smith, E.R. y Jhonsson, J.: *Neuroendocrinology*, 101. 94-99. 1971.
- Takebe, K. y Sakakura, M.: En «*Psiconeuroendocrinology*» Workshop Conference in the Int. Soc. Psiconeuroendocrinology. (Hatotani, Tsu and Micken, eds.). Karger A-G. Basilea, 1974. pp 198-205.
- Verjans, H.L. y Cooke, B.A.: *J. Steroid Biochem.*, 4. 665-671. 1973.
- Vreeburg, J.T., Gref, W.J., Ooms, M.P., van Wouw, P. y Weber, R.F.: *Endocrinology*, 115. 977-983. 1984.
- Weber, R.F. y de Greef, W.J.: *Neuroendocrinology*, 36. 205-211. 1983.
- Weber, R.F., Ooms, M.P. y Vreeburg, J.T.: *Endocrinology*, 112. 412-418. 1982.
- Welsh, T.H. y Bambino, T.H.: *Biol. Reprod.*, 27. 1138-1143. 1982.
- Zenker, N. y Bersteins, D.E.: *J. Biol. Chem.*, 231. 695-701. 1958.