

Relación de las catecolaminas urinarias con las gonadotrofinas y las hormonas sexuales

B. E. Fernández, A. E. Domínguez y N. A. Vidal

Departamento de Ciencias Biológicas
Orientación Fisiología Humana
Facultad de Farmacia y Bioquímica
Universidad de Buenos Aires
Buenos Aires (Argentina)

(Recibido el 14 de junio de 1976)

B. E. FERNANDEZ, A. E. DOMINGUEZ and N. A. VIDAL. *Relation Between Urinary Catecholamine and Gonadotrophins and Sexual Hormones*. Rev. esp. Fisiol., 33, 91-96. 1977.

The urinary excretion of the norepinephrine, epinephrine and the norepinephrine/epinephrine ratio and its modifications by the ovariectomy, adrenalectomy, hypophysectomy and the administration of sexual hormones and gonadotrophins were studied in female Wistar rats.

The ovariectomy increased epinephrine excretion and decreased the studied ratio. The adrenalectomy increased norepinephrine and the ratio levels and diminished epinephrine excretion. Norepinephrine and norepinephrine/epinephrine ratio elimination increased in the ovariectomized and adrenalectomized rats. The sexual hormones did not alter catecholamine levels in the ovariectomized and adrenalectomized animals and were not effective to restore the control levels. The norepinephrine/epinephrine ratio reached a maximum under progesterone effects. Both urinary catecholamines rose in ovariectomized and hypophysectomized animals. The chorionic and the equine gonadotrophins did not restore the control levels, but they had a tendency to do it.

The results showed the existence of a close interrelationship between the sympathetic system and the sexual hormones and gonadotrophins function, that could be related to regulatory mechanisms of the hypophyseal gonadotrophins secretion.

En experiencias previas se observó que la excreción urinaria de la noradrenalina se modificaba durante el ciclo sexual de la rata (10), atribuyéndose dicho efecto a los cambios cíclicos que ocurrían en la secreción de las hormonas sexuales. La administración de estradiol o progesterona a animales enteros alteró la eliminación urinaria de dichas catecolaminas (7).

Otros autores estudiaron los efectos de las hormonas sexuales, refiriendo cambios en el contenido de las aminas simpaticomiméticas en diversos órganos tales como hipotálamo (12, 16, 19), útero (5-18) y plasma (13).

En este trabajo se continúa con el estudio de la relación existente entre los niveles de las hormonas sexuales y las go-

nadotrofinas, y el metabolismo de las catecolaminas, valorado a través de la excreción de la noradrenalina y adrenalina.

Material y métodos

Se utilizaron ratas Wistar hembras de peso entre 170 y 220 g y se dividieron en los grupos siguientes: *a*) con ovariectomía bilateral; *b*) con suprarrenalectomía bilateral; *c*) con ovariectomía y suprarrenalectomía bilaterales, y *d*) con ovariectomía bilateral e hipofisectomía. Además se efectuó otro grupo control en diestro, sometido a una falsa operación. Los grupos *a*) y *c*) se subdividieron, a su vez, en tres lotes tratados respectivamente con benzoato de estradiol (4 µg/día), progesterona (500 µg/día) y dipropionato de testosterona (500 µg/día). Dos lotes del grupo *d*) fueron inyectados con gonadotrofina equina y coriónica, respectivamente (75 U/día). De cada grupo, se consideró un lote de animales como control, y se los inyectó con el mismo vehículo utilizado para administrar las hormonas. Estas últimas y los vehículos se administraron por vía subcutánea durante una semana a partir del quinto día de las operaciones quirúrgicas. El tratamiento hormonal se controló mediante la observación de los extendidos vaginales. Al concluir el tratamiento, los animales se colocaron en jaulas metabólicas y se alimentaron con una mezcla de leche y pan, con ciclos alternos de luz y oscuridad, y se recolectó la orina de 24 horas sobre 0,2 ml de HCl 6N, determinándose la diuresis diaria, la excreción de noradrenalina y adrenalina y el cociente noradrenalina/adrenalina eliminadas. Las catecolaminas se extrajeron por el método de VON EULER y LISHAJKO (20) y se evaluaron por el método fluorométrico de COHEN y GOLDENBERG (4) y la recuperación fue del 75 % para la noradrenalina y del 80 % para la adrenalina. Los resultados se expresan en µg/kg/24 horas ± error estándar.

dar, siendo analizados estadísticamente mediante el test de Student.

Resultados

La excreción urinaria diaria de noradrenalina aumentó significativamente en relación con los controles en todos los grupos estudiados, con la excepción de los animales ovariectomizados inyectados con estradiol, testosterona o con el vehículo. La eliminación de adrenalina aumentó en todos los grupos excepto en los lotes ovariectomizados y suprarrenalectomizados y disminuyó en las ratas suprarrenoprivas.

La inyección de gonadotrofina coriónica disminuyó la excreción de ambas aminas en los animales gonado e hipofisoprivos con respecto a su lote control inyectado con el vehículo, mientras que la administración de gonadotrofina equina disminuyó la excreción de adrenalina con respecto al mismo grupo control.

La relación noradrenalina/adrenalina disminuyó en todos los grupos ovariectomizados y en los gonado e hipofisoprivos y aumentó en los suprarrenalectomizados, en los gonado y suprarrenoprivos (independientemente de los tratamientos con esteroides) y en los inyectados con gonadotrofina equina, todos en relación con el grupo control. La administración de las hormonas sexuales produjo, dentro de cada grupo, valores máximos del cociente noradrenalina/adrenalina con la progesterona, intermedios con la testosterona y mínimos con el estradiol.

La diuresis diaria sufrió un incremento del 250 % con respecto a los controles en los animales hipofisoprivos, no alterándose en el resto de los grupos (tabla I).

Discusión

Se ha señalado (10) que durante el ciclo sexual de la rata, la excreción de adre-

Tabla 1. Efectos de la ovariectomía, suprarrenalectomía, hipofisectomía y la administración de hormonas sexuales y gonadotrofinas sobre la excreción urinaria diaria de noradrenalina en rata.

Valores medios $\pm$ E.S. Entre paréntesis, número de animales por grupo.

Condiciones experimentales	Noradrenalina $\mu\text{g/kg/24 h}$	Adrenalina $\mu\text{g/kg/24 h}$	Noradrenalina/ adrenalina
Controles	$3,93 \pm 0,15$ (15)	$0,98 \pm 0,11$ (17)	4,01
Ovariectomizadas	$4,43 \pm 0,20$ (15)	$1,45 \pm 0,07$ (17) ^a	3,05
Ovariectomizadas + estradiol	$3,69 \pm 0,16$ (16)	$1,77 \pm 0,07$ (17) ^a	2,08
Ovariectomizadas + progesterona	$5,08 \pm 0,15$ (16) ^a	$1,46 \pm 0,05$ (14) ^a	3,48
Ovariectomizadas + testosterona	$4,41 \pm 0,26$ (15)	$1,46 \pm 0,08$ (14) ^b	3,02
Suprarrenalectomizadas	$8,11 \pm 0,29$ (22) ^a	$0,75 \pm 0,03$ (20) ^c	10,81
Ovariectomizadas + suprarrenalectomizadas	$9,97 \pm 0,28$ (26) ^a	$1,00 \pm 0,03$ (27)	9,97
Ovariectomizadas + suprarrenalectomizadas + estradiol	$9,30 \pm 0,28$ (15) ^a	$1,04 \pm 0,07$ (14)	8,94
Ovariectomizadas + suprarrenalectomizadas + progesterona	$9,96 \pm 0,50$ (23) ^a	$0,83 \pm 0,04$ (17)	12,00
Ovariectomizadas + suprarrenalectomizadas + testosterona	$9,00 \pm 0,23$ (20) ^a	$0,94 \pm 0,06$ (22)	9,57
Ovariectomizadas + hipofisectomizadas	$6,64 \pm 0,28$ (23) ^a	$2,05 \pm 0,11$ (25) ^a	3,23
Ovariectomizadas + hipofisectomizadas + gonadotrofina equina	$6,95 \pm 0,47$ (16) ^a	$1,26 \pm 0,06$ (19) ^{c,e}	5,51
Ovariectomizadas + hipofisectomizadas + gonadotrofina coriónica	$5,51 \pm 0,45$ (15) ^{a,d}	$1,37 \pm 0,12$ (14) ^{c,e}	4,02

a: $p < 0,001$; b: $p < 0,005$, y c: $p < 0,05$, comparados con controles; d: $p < 0,05$, y e: $p < 0,001$, comparados con ovariectomizadas + hipofisectomizadas.

nalina, el cociente noradrenalina/adrenalina y las catecolaminas totales alcanzan un máximo en el metaestro y un mínimo en el proestro, mientras que la eliminación de adrenalina se incrementa en el proestro.

En el presente trabajo, la ovariectomía aumentó la excreción de adrenalina y disminuyó la relación estudiada, debido a que, en ausencia de las hormonas ováricas, el efecto de los corticoides suprarrenales sobre las catecolaminas es mayor, dado que los 11-OH corticosteroides (especialmente la corticosterona en la rata) activan la metilación de la noradrenalina a adrenalina, potenciando la actividad de la fenil-etanolamina-N-metiltransferasa (6). La ovariectomía también afecta el metabolismo de las catecolaminas, al aumentar

la actividad de una enzima de la síntesis, la tirosina hidroxilasa (2).

El hecho paradójico de que la suprarrenalectomía aumente la excreción de noradrenalina, sugiere la existencia de una modificación de su *turn-over* (14). La disminución de la excreción de adrenalina es el resultado de la ausencia de la corteza y médula suprarrenal (17).

En los animales gonado y suprarrenoprivos aumentó la eliminación de noradrenalina tal como se observó en los suprarrenalectomizados. Con respecto a los niveles de adrenalina, se notó que la suma de las dos extirpaciones neutralizó los efectos opuestos de dichas operaciones por separado.

Los esteroides en los grupos ovariectomizados o gonado y suprarrenoprivos,

reprodujeron los efectos ya vistos en trabajos anteriores (8, 9, 11), pues los cambios provocados por el estradiol se asemejan a los vistos durante los períodos estrogénicos y los provocados por la progesterona son semejantes a los observados en el período progestacional del ciclo sexual. Las hormonas sexuales, sin embargo, no alcanzaron a restablecer los valores de los animales controles. La testosterona no modificó los parámetros estudiados. De acuerdo con otros autores (3, 5, 8), los resultados obtenidos sugerirían que los estrógenos pueden inhibir la síntesis de la noradrenalina y/o su liberación de los depósitos o incrementar también la actividad de la fenil-etanolamina-N-metiltransferasa, siendo sus efectos antagonizados por la progesterona.

El aumento de la excreción de ambas aminas en el grupo sin ovarios e hipófisis es atribuible a la disminución de las hormonas sexuales y a la hipofunción suprarrenal (debido a la ausencia de ACTH). ANTON-TAY *et al.* (1) demostraron que las gonadotrofinas modifican el *turn-over* de las catecolaminas. Aunque aquéllas no restablecieron los valores controles de noradrenalina y adrenalina, se notó una tendencia a lograrlo, requiriéndose tal vez la presencia simultánea de ambas gonadotrofinas o de otras hormonas hipofisarias o los corticosteroides.

Las modificaciones observadas concuerdan con aquéllas encontradas durante el ciclo sexual en la rata o con la administración de esteroides sexuales e indican la existencia de una estrecha vinculación entre la función simpática y los niveles de gonadotrofinas y hormonas sexuales. Dicha relación ha sido implicada como partícipe de mecanismos de retroalimentación encargados del control de la función secretora de la adenohipófisis (15).

Resumen

Se estudia en rata Wistar hembra el efecto de la ovariectomía, suprarrenalectomía, hipofi-

sectomía y administración de hormonas sexuales y gonadotrofinas sobre la excreción urinaria diaria de la noradrenalina y adrenalina.

La ovariectomía aumenta la excreción de adrenalina y disminuye la relación noradrenalina/adrenalina. La suprarrenalectomía incrementa la noradrenalina urinaria y el cociente noradrenalina/adrenalina y disminuye la adrenalina. La ovariectomía y suprarrenalectomía sumadas aumentan la noradrenalina urinaria y el cociente estudiado. Las hormonas sexuales no alteran los valores hallados al extirpar los ovarios y glándulas suprarrenales y no son efectivas para restablecer los niveles controles. El cociente noradrenalina/adrenalina es máximo bajo los efectos de la progesterona, intermedio con la testosterona y mínimo con el estradiol. La ovariectomía e hipofisectomía sumadas elevan la excreción de ambas catecolaminas. La gonadotrofina coriónica y equina no restablecen los valores controles, notándose una tendencia a lograrlo.

Los resultados indican una estrecha vinculación entre el sistema simpático y la función de las hormonas sexuales y las gonadotrofinas que podría estar implicada con mecanismos reguladores de la secreción de las gonadotrofinas hipofisarias.

Bibliografía

1. ANTON-TAY, F. ANTON, S. M. y WURTMAN, P. J.: *Neuroendocrinology*, **6**, 265-273, 1970.
2. BEATTIE, C. W., RODGERS, C. H. y SOYKA, L. F.: *Fed. Proc.*, **31**, 211, 1972.
3. BREWER, H. KNUPPER, R. y HAUPT, O.: *Biochem. J.*, **118**, 2-10, 1970.
4. COHEN, G. y GOLDENBERG, M.: *J. Neurochem.*, **2**, 58-70, 1957.
5. CHA, K. S., LEE, W. CH., RUDZIK, A. y MILLER, J. W.: *J. Pharmacol. exp. Ther.*, **148**, 9-13, 1965.
6. COMPLAND, R. E.: *J. Endocrinol.*, **41**, 486-490, 1968.
7. DOMÍNGUEZ, A. E., FERNÁNDEZ, B. E. y VIDAL, N. A.: *Medicina (Buenos Aires)*, **32**, 619-624, 1972.
8. DOMÍNGUEZ, A. E., FERNÁNDEZ, B. E. y VIDAL, N. A.: *VII Reun. Soc. Argentina Farmacol. Exper.*, Abstr., 21, 1974.
9. DOMÍNGUEZ, A. E., VIDAL, N. A. y FERNÁNDEZ, B. E.: *Experientia*, **31**, 1103-1104, 1975.

10. FERNÁNDEZ, B. E., DOMÍNGUEZ, A. E. y VIDAL, N. A.: *Acta endocr.*, **73**, 273-281, 1973.
11. FERNÁNDEZ, B. E., DOMÍNGUEZ, A. E. y VIDAL, N. A.: *VII Reun. Soc. Argentina Farmacol. Exper.*, Abstr., 21, 1974.
12. FERNÁNDEZ, B. E., VIDAL, N. A. y DOMÍNGUEZ, A. E.: *Rev. esp. Fisiol.*, **31**, 305-307, 1975.
13. GREEN, R. D. y MILLER, J. W.: *Science*, **151**, 825, 1966.
14. JAVOY, F., GLOWINSKI, J. y KORDON, C.: *Eur. J. Pharmacol.*, **4**, 103-104, 1968.
15. LEONARDELLI, J.: *Ann. Endocrinol.*, **30**, 783-788, 1969.
16. MUNARO, N. I. y TALEISNIK, S.: *5.º Congr. Argentino C. Biol.*, Buenos Aires, 163, 1970.
17. SCHEDRINA, R. N.: *Probl. Endokrinol.*, **17**, 58-64, 1971.
18. SPRATTO, G. R. y MILLER, J. W.: *J. Pharmac. exp. Ther.*, **161**, 7-13, 1968.
19. STEFANO, F. J. y DONOSO, A. G.: *Endocrinology*, **81**, 1405-1406, 1967.
20. VON EULER, U. S. y LISHAJKO, F.: *Acta Physiol. Scand.*, **45**, 122-123, 1959.

