

Hormonas sexuales y prediálisis

M.A. Navarro-Moreno

SEX HORMONES AND PRE-DIALYSIS

Summary. In this review are commented the major basis of the regulation of the hypothalamus-hypophysis-gonadal tract in their two 1017n female and male, also having in COIII neuroendocrine factors and local trophic factors. Later are explained the hormone mechanisms action involved in this tract that could be peptides and steroids; the major difference between both is that the receptors of the former are located in the surface of the cellular membrana and their action are exerted through G proteins, while the latter have the receptors located inside the nucleus. Several known actions of the steroid hormones are referred and overall are stressed other too short time actions called no genomic actions exerted through Ca^{2+} channels. The central part of this article describes clinical and hormone disorders found in pre-dialysis patients as in basal conditions as after stimulation tests; in general, this type of disorders could be primary or hypothalamus-hypophisary; also are speculated about the probable causes of these disorders. Finally, are pointed some new perspectives for studying these patients directed by different ways: 1) Anabolic hormones. 2) Growth factors. 3) Inhibin. 4) Genes that regulate the steroidogenesis. [DyT 2003; 24: 69-76]

Key words. Hypothalamus-hypophysis-gonadal tracto Pre-dialysis. Sex hormones.

Eje hipotálamo-hipófiso-gonadal

El mantenimiento de las funciones reproductivas es dependiente de la liberación coordinada de hormonas del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal, así como de una correcta interacción entre ellas. Los núcleos hipotalámicos segregan el GnRH tras estímulos centrales superiores, y esta secreción pulsátil dentro de la circulación portal estimula la síntesis y liberación en la hipófisis anterior de dos péptidos hormonales: la FSH y la LH. A partir de aquí describiré separadamente el eje gonadal masculino

del femenino. Respecto al masculino, la LH se une a receptores específicas de las células de Leydig testiculares, lo que estimula la secreción intratesticular de testosterona, y la FSH se une a receptores de las células de Sertoli, y estimula la secreción de varias proteínas, como inhibina, activina y follistatina. La testosterona regula negativamente la secreción de LH hipofisaria y GnRH hipotalámica, bien directamente a través de su receptor o por conversión a estradiol. Por otra parte, la testosterona estimula la FSH hipofisaria, pero a su vez tiene un efecto inhibitorio

Servicio de Bioquímica Hormonal y Génica. Hospital Universitario de Bellvitge. L'Hospitalet de Ll., Barcelona, España.

Correspondencia:

Dr. M.A. Navarro-Moreno. Servicio de Bioquímica Hormonal y Génica. Hospital Universitario de Bellvitge. L'Hospitalet de Ll. (Barcelona). E-mail: mOllolQrro@csub.scs.es

© 2003, SEDYT

indirecto sobre la misma por su acción negativa sobre el GnRH hipotalámico, de lo que se desprende un efecto inhibitorio global sobre la FSH, pero en menor medida que sobre la LH. De las proteínas que segregan las células de Sertoli, la activina estimula la secreción de FSH, mientras que la inhibina y la folistatina la inhiben [1].

Respecto al eje gonadal femenino, los acontecimientos son similares pero con marcadas excepciones; las gonadotropinas hipofisarias actúan sobre el ovario y estimulan la esteroidogénesis, y liberan los dos principales esteroides sexuales, estradiol y progesterona. El estradiol posee un efecto bivalente sobre la hipófisis y sobre el hipotálamo; a concentraciones bajas su efecto es negativo, mientras que a concentraciones altas es positivo [2]. Los factores neuroendocrinos, como los neurotransmisores y las endorfinas, también modulan la secreción hipotalámica de GnRH. En las figuras 1 y 2 se esquematizan ambos ejes.

Mecanismos de acción hormonal

Según se trate de hormonas peptídicas o esteroideas, sus mecanismos de acción son diferentes.

Hormonas peptídicas

Interaccionan con receptores que se localizan en la membrana celular para transmitir la señal al interior de la célula. Estos receptores estimulan unas proteínas heterodiméricas acopladas a ellos, llamadas proteínas G [3], que inducen a segundos mensajeros (cAMP, Ca²⁺, DAG e IP3) a través de complejos mecanismos citoplas-

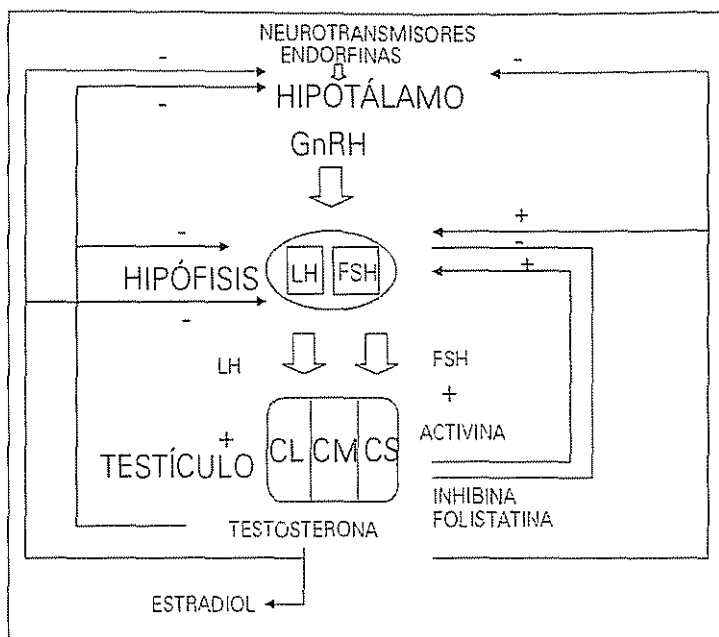


Figura 1. Eje hipotálamo-hipófiso-testicular.

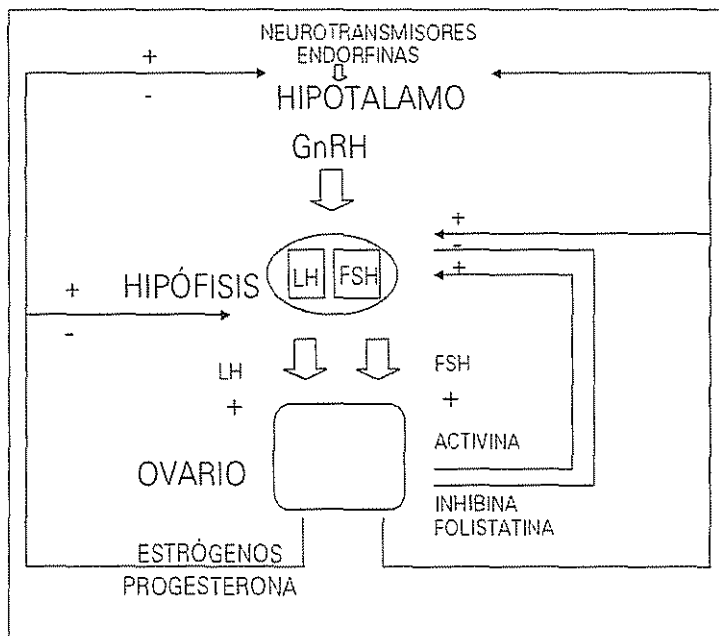


Figura 2. Eje hipotálamo-hipófiso-ovárico

máticos. A su vez, estos segundos mensajeros inducen a factores de transcripción (CREB y SRF) que activan la expresión de genes de respuesta rápida, cuyos pro-

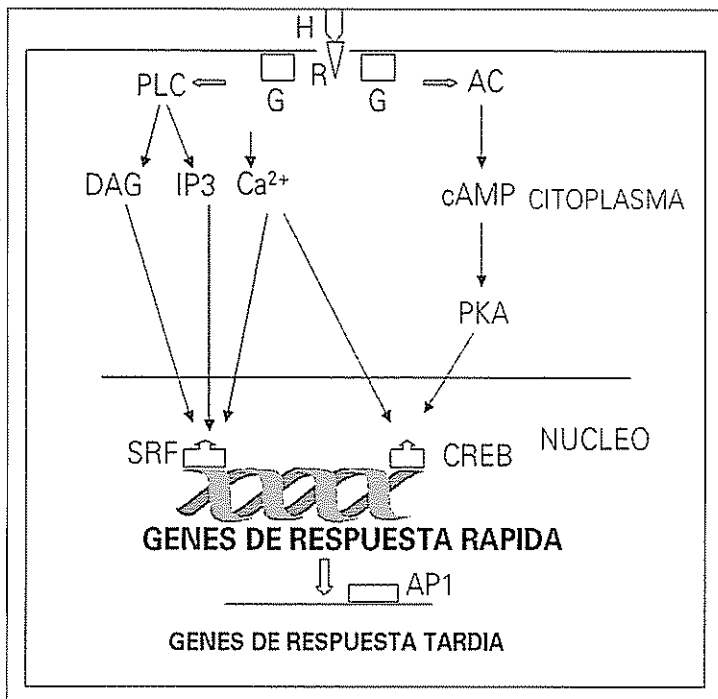


Figura 3. Mecanismo de acción de hormonas peptídicas.

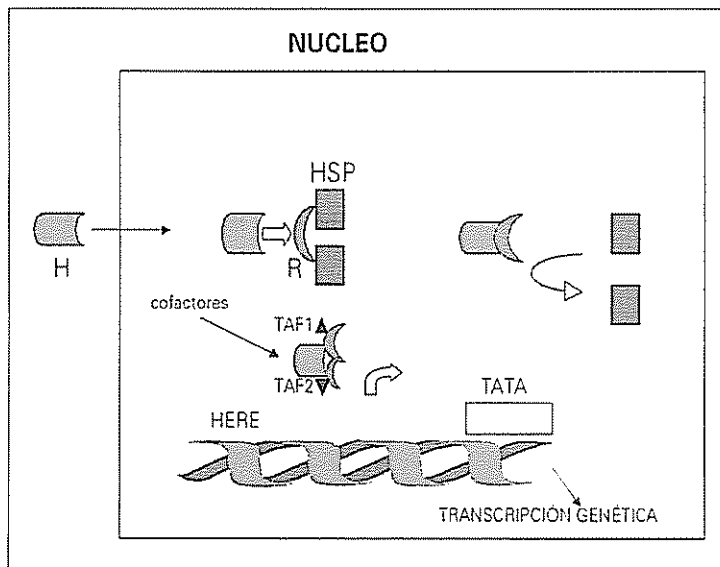


Figura 4. Mecanismo de acción de hormonas esteroideas.

ductos proteicos activan la expresión de genes de respuesta tardía mediante su unión a una zona promotora de los mismos AP-1 [4] (Fig. 3).

Hormonas esteroideas

Las hormonas esteroideas, al contrario de las peptídicas, pueden entrar en la célula libremente por su carácter lipofílico; en el interior de la célula se encuentran con un complejo formado por el receptor y unas proteínas llamadas caperonas o de choque al calor, que lo protegen [5]. Al unirse el esteroide al receptor, se liberan estas proteínas y el complejo hormona-receptor se une a secuencias específicas del ADN, que reconocen y responden a la hormona (elementos respondedores a la hormona). Una vez unidos, estos complejos promueven cambios estructurales en el ADN e interaccionan con factores de transcripción, como los factores TATA, que a su vez potencian o inhiben la expresión genética [6] (Fig. 4).

Las acciones que las hormonas esteroideas ejercen por el mecanismo mencionado son las clásicas conocidas. Así, para los estrógenos (estradiol) serían:

- Estímulo sobre el epitelio vaginal y moco cervical.
- Estímulo de la proliferación endometrial.
- Estímulo del desarrollo del músculo liso.
- Inducción de la distribución de grasa sucutánea.

Las acciones clásicas de los andrógenos (testosterona) serían:

- Desarrollo de genitales externos.
- Crecimiento y distribución corporal del pelo.
- Crecimiento lineal.
- Adaptación de la voz.
- Desarrollo de órganos sexuales secundarios.
- Estímulo de masa muscular.

Tabla I. Función testicular en prediálisis (signos clínicos)

Ginecomastia
Disminución de libido y potencia sexual
Disminución de la calidad del semen con oligo-azoospermia
Infertilidad

Tabla II. Función ovárica en prediálisis (signos clínicos)

Infertilidad
Disminución de la libido y orgasmo
Oligomenorrea, amenorrea, galactorrea

Tabla IV. Función ovárica en prediálisis (hormonas basales).

Testosterona	↓
Estradiol (premenopáusicas)	↓→
Progesterona	↓
Estrona	↓
LH (premenopáusicas)	↑→
FSH	↑→
LH/FSH	↑
Prolactina	↑

- Mantenimiento de masa ósea.
- Estímulo de la eritropoyesis.
- Estímulo de la espermatogénesis.

Pero singularmente hay acciones de los esteroides sexuales que se realizan en un lapso de tiempo demasiado corto para que estas acciones sean fruto del modelo que

Tabla III. Función testicular en prediálisis (hormonas basales).

Testosterona total y libre	↓
Estradiol	↓→
Estrona	↑
DHT	↓↑→
DHEA y DHEA-S	↓
Prolactina	↑
LH	↑
bLH	↑
b/i LH	→
FSH	↑
LH/FSH	↑
αLH, FSH	↑
GnRH	↑

se ha explicado, vía receptor, vía genómica, por lo que la doctrina de la vía de acción no genómica se está imponiendo, y conlleva a aceptar que, según el modelo celular o el momento adecuado, el esteroide al entrar en la célula estimula señales, fundamentalmente Ca^{2+} , que se localizan en la membrana y son las causantes de los efectos rápidos no genómicos de los esteroides [7]. En la figura 5 se muestran los mecanismos de acción no genómica de los esteroides. Hay que insistir que estos efectos no son incompatibles con los efectos genómicos clásicos; se desarrollan entre segundos y minutos, y se producen en células altamente especializadas.

Alteraciones clínicas y hormonales halladas en pacientes en prediálisis

Actualmente las disfunciones que se han hallado en este tipo de pacientes se están interpretando de una forma más clara, dado el uso de pruebas funcionales y la mayor

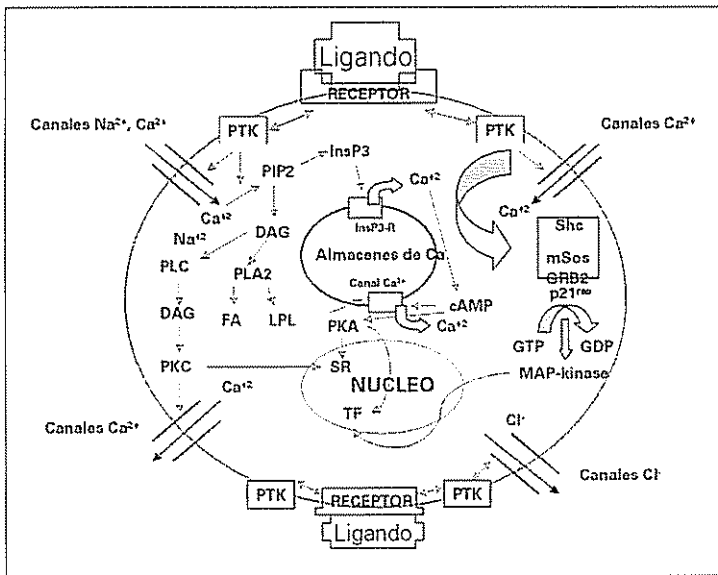


Figura 5. Probables mecanismos no genómicos de los esteroides sexuales.

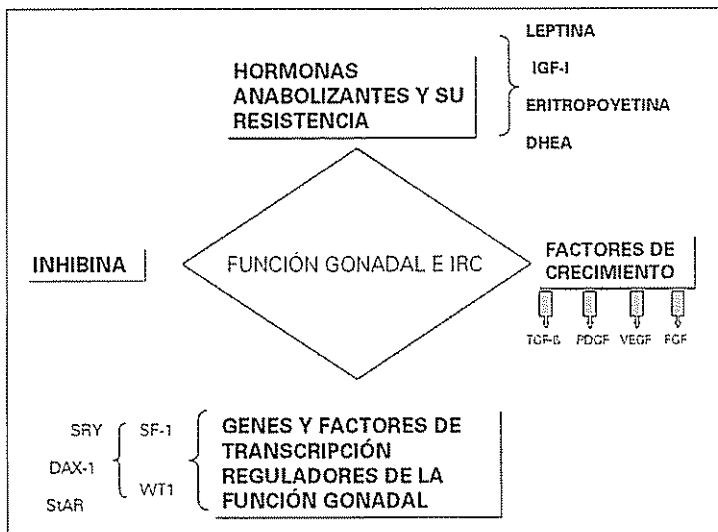


Figura 6. Perspectivas futuras.

exactitud en la medición hormonal. Los signos clínicos que se han encontrado tanto en mujeres como en hombres se detallan en las tablas I y II, y las alteraciones hormonales basales, en las tablas III y IV. Si se toman en su conjunto, estas anomalías pueden interpretarse como compatibles con un

hipogonadismo primario o hipergonadotrófico, con alguna alteración hipofisaria adicional [8]. Si seguimos indagando en la disfunción que se ha encontrado y efectuamos tests funcionales, nos encontramos con respuestas disminuidas de testosterona tras HCG, con respuestas exageradas y retrasadas en el tiempo de gonadotrofinas hipofisarias tras el GnRH o factor hipotalámico regulador de las mismas y con valores disminuidos de FSH y LH tras el clomifeno (un antiestrógeno que bloquea el *feedback* del eje completo en la zona hipotalámica) [9]. De estos resultados con los tests funcionales se sigue confirmando una alteración primaria gonadal y una afectación mixta hipotálamo-hipofisaria.

Se han aducido diferentes factores patogénicos que pueden ser los causantes de este hipogonadismo de la insuficiencia renal en prediálisis. Así, la edad es determinante en muchos casos, incluso con enfermedades asociadas a ella.

La malnutrición y los déficit energéticos causan supresión de la función gonadal, como déficit de elementos traza (yodo, manganeso, cinc, etc.), y déficit de determinadas vitaminas, como B, A y E.

Las moléculas que derivan de las proteínas y con peso molecular inferior a 1.000 Da (estroncio, molibdeno, cadmio) pueden provocar daño gonadal e inhibir o alterar la afinidad de unión de hormonas y fármacos.

Fármacos como antihipertensivos, metoclopramida, cimetidina, etc. pueden causar efectos deletéreos sobre las gónadas.

La enfermedad vascular, como insuficiencia macrovascular y daño neurológico, pueden ser factores coadyuvantes en esta insuficiencia hormonal [10].

Perspectivas de estudio

Varios grupos de estudio podrían hacerse en este tipo de pacientes, unos más sencillos y otros más sofisticados, todos ellos encaminados a dar luz sobre la causa última de estas alteraciones.

Uno podría ser relacionar las **hormonas anabolizantes en estados carenciales**, como la insuficiencia renal crónica. La leptina [11] es una hormona reguladora del metabolismo energético y de la grasa corporal, el IGF-1 (la somatomedina o factor insulínico del crecimiento-I) [12] estimula la síntesis proteica y el crecimiento celular; la eritropoyetina [13], independientemente de ser el principal regulador de la producción de células rojas, influye sobre el sistema nervioso central, y mejora el estado nutricional, y la dehidroepiandrosterona [14], andrógeno débil que procede de la corteza supra-

renal, **regula la masa ósea, la masa muscular y el metabolismo energético**. Estas cuatro hormonas podrían ser susceptibles de estudios en este tipo de patología.

Otro grupo de estudios serían los que analizan la expresión de factores de crecimiento, como TGF- β , PDGF, VEGF y FGF. Todos ellos regulados de forma autocrina/paracrina por hormonas y otras proteínas [15].

La inhibina [16] es una hormona que se sintetiza en las gónadas y que inhibe la biosíntesis y secreción de FSH y LH, Y disminuye el número de receptores hipofisarios al GnRH. Esta hormona podría ser susceptible de estudio en las **situaciones de hipogonadismo de esta categoría**.

Finalmente, un tipo de estudios más complejo sería analizar los genes reguladores de la esteroidogénesis, como *WT1*, *SF-1*, *SRY*, *DAX* y *Star* [17]. En la figura 6 se conjuntan estas perspectivas de estudio.

Bibliografía

1. Santen RJ. The testis. In Felig P, Baxter JD, Frohman LA, eds. *Endocrinology and metabolism* New York: McGraw-Hill; 1995. p. 885-972.
2. Erickson GF. The ovary: basic principles and concepts. In Felig P, Baxter JO, Frohman LA, eds. *Endocrinology and metabolism* New York: McGraw-Hill; 1995. p. 973-1052.
3. Bimbaumer L. G proteins in signal transduction. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1990; 30: 675-90.
4. Hedin KE, Duerson K, Clapham DE. Specificity of receptor-G protein interactions: searching for structure behind the signal. *Cell Signal* 1993; 5: 505-13.
5. Smith DF, Schvalter DB, Kost SL, Toft DO. Reconstitution of progesterone receptor with heat shock proteins. *Mol Endocrinol* 1990; 4: 1704-20.
6. Caims C, Gustaffson JA, Carlstedt-Duke J. Identification of proteins contact sites within the glucocorticoid/progestin response element. *Mol Endocrinol* 1991; 5: 598-613.
7. Wheling M. Specific, nongenomic actions of steroid hormones. *Annu Rev Physiol* 1997; 59: 365-93.
8. Handelsman DJ. Hypothalamic-pituitary gonadal dysfunction in renal failure, dialysis and renal transplantation. *Endocr Rev* 1985; 6: 151-82.
9. Lim YS, Henríquez E, Sievertsen G, Frohman LA. Ovarian function in chronic renal failure: evidence suggesting hypothalamic anovulation. *Ann Intern Med* 1980; 93: 21-32.
10. Handelsman DJ, Staraj S. Testicular size: the effects of aging, malnutrition and illness. *J Androl* 1985; 6: 144-61.
11. Johansen KL, Mulligan K, Tai Y, Schambelan M. Leptin, body composition and indices of malnutrition in patients on dialysis. *JASN* 1998; 9: 1080-93.
12. Sanaka T, Shinobe M, Audo M, Hizuka N, Kawaguchi H, Nihei H. IGF-I as an early indicator of malnutrition in patients with end-stage renal disease. *Nephron* 1994; 67: 73-91.

13. Lawrence IG, Price DE, Howlett TA, Harris KPG, FeehaJy J, Walls I. Erythropoietin and sexual dysfunction. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 741-7.
14. Potau N, Ibáñez L, Audi L. La dehidroepiandrosterona (DHA): acciones y su posible aplicación terapéutica. In Navarro MA, ed. *Avances en endocrinología* 1996. Barcelona: Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular; 1996. p. 115-120.
15. Ruifrok ACC, McBride WH. Growth factors: biological and clinical aspects. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 1999;43: 877-81.
16. Chryssicopoulos A, Koutsikos D, Kapetanaki A, Agroyannis B, Tzanakos H, Rammos G, et al. Evaluation of the hypothalamic-pituitary axis in uremic males using dynamic tests. The possible role of testicular inhibin: a preliminary report. *Ren Fail* 1996; 18: 911-21.
17. Reinhart AJ, Simón CV, Stocco DM. Transcriptional regulation of the StAR gene. *Mol Cell Endocrinol* 1999; 151: 161-9.

HORMONAS SEXUALES Y PREDIÁLISIS

Resumen. En esta revisión se comentan las bases fundamentales de la regulación de! eje hipotálamo-hipófiso-gonada! en sus variantes femenina y masculina, teniendo en C/ema los factores neuroendocrinos y los factores tróficos locales. Posteriormente se explican los mecanismos de acción de las hormonas involucradas en este eje, que pueden ser polipeptídeas .! esteroideas: la diferencia fundamental entre las mismas es que los receptores de las primeras se localizan en la membrana celular y su acción la ejercen fundamentalmente a través de las proteínas G, mientras que las segundas tienen localizados sus receptores en el núcleo. Se comentan las acciones conocidas de las hormonas esteroideas o acciones genómicas, pero se resaltan otras acciones que, por su rapidez de ejecución, pueden ser no genómicas y efectuarse a través de los canales de Ca^{2+} . La parte central de este artículo describe las alteraciones clínicas y hormonales halladas en pacientes en prediálisis, tanto en condiciones basales como tras pruebas de estimulación; en general, estas alteraciones pueden ser primarias gonadales o hipotálamo-hipofisarias. También se especula sobre las probables causas de estas alteraciones. Finalmente, en estos pacientes se apuntan ullas perspectivas de estudio que podrían encaminarse por diferentes vías: 1) HO/110nas anabolizantes; 2) Factores de crecimiento; 3) Inhibina: 4) Genes reguladores de la esteroidogénesis. [*DrT* 2003; 24: 69-76]

Palabras clave. Eje hipotálamo-hipófiso-gonadal. HO/110nas sexuales. Prediálisis.