

## Expertos Invitados

(<http://www.siicsalud.com/main/expinv.htm>)

Las normas de divulgación biomédica acotan las posibilidades de comunicación de los investigadores o los someten a rígidos esquemas editoriales que, en oportunidades, limitan la redacción y, en consecuencia, la posterior comprensión de los lectores. SIIC invita a renombrados médicos del mundo para que relaten sus investigaciones de manera didáctica y amena.

Las estrictas supervisiones científicas y literarias a que son sometidos los Artículos originales aseguran documentos de calidad, en temas de importancia estratégica.

Las imágenes que acompañan los títulos son publicadas por solicitud expresa de los autores o de las instituciones participantes en los estudios.

### 1 - Niveles Plasmáticos de Endotelina Incrementados en el Hipogonadismo Masculino y en el Hiperlordismo



Philip Kumanov, Columnista Experto de SIIC

**Función que desempeña:** Associate Professor, Head of Section of Reproductive Endocrinology, Clinical Center of Endocrinology and Gerontology, Medical University, Sofia, Bulgaria

**Otro trabajo de su autoría:** Kirilov G, Tomova A, Dakouska L, Kumanov P, Schinkov A, Alexandrov AS. Elevated plasma endothelin as an additional. *European Journal of Endocrinology* 149:549-553, 2003.

**Página del autor:** [www.siicsalud.com/dato/dat039/04913001a.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat039/04913001a.htm)



El artículo amplio escrito por el autor para SIIC En Internet. se edita en: [www.siicsalud.com/des/des039/04913001.htm](http://www.siicsalud.com/des/des039/04913001.htm)

#### Abstract

**Background:** *The role of endothelin has been presumed in some of the adrenal diseases. Endothelin has also various effects on reproductive system. In order to reveal the relationship of endothelin with the hypothalamo-pituitary-testicular and adrenal axis, we undertook two consecutive studies. Material, methods and results: Plasma endothelin concentrations were determined by highly sensitive radioimmunoassay. The basal endothelin levels in eighteen males with hypogonadism ( $0.95 \pm 0.53$  fmol/ml) were significantly higher than those of eight age-matched controls ( $0.54 \pm 0.06$  fmol/ml,  $p < 0.05$ ). Males with hypergonadotrophic hypogonadism had significantly increased endothelin concentrations, whereas those with hypogonadotrophic hypogonadism had nonsignificantly elevated levels. No significant correlation was found between plasma endothelin levels and gonadotrophin and testosterone concentrations. Plasma levels of endothelin were measured in thirteen untreated subjects with Cushing's syndrome (10 with Cushing's disease and 3 had adrenal adenomas). Endothelin was higher in the patient group than in healthy controls ( $n = 13$ ):  $1.59 \pm 0.78$  vs.  $0.46 \pm 0.20$  fmol/ml, respectively,  $p < 0.001$ . A positive correlation was found between the total cholesterol ( $6.94 \pm 1.75$  mmol/l) and endothelin levels in the patients with Cushing's syndrome:  $r = +0.73$ ,  $p < 0.02$ . Conclusion: Our results clearly demonstrate that the endothelin system is activated in Cushing's syndrome and plasma endothelin levels are increased in males with hypogonadism.*

#### Resumen

**Antecedentes:** Se ha planteado que la endotelina tiene participación en algunas enfermedades suprarrenales. La endotelina tiene efectos variados sobre el sistema reproductivo. Para aclarar la relación entre la endotelina y el eje hipotalámico-hipofisario-testicular y suprarrenal efectuamos dos estudios consecutivos. **Material, métodos y resultados:** Las concentraciones plasmáticas de endotelina fueron determinadas por radioinmunoensayo de alta sensibilidad. En 18 hombres con hipogonadismo los valores basales de endotelina ( $0.95 \pm 0.53$  fmol/ml) fueron significativamente mayores que los de 8 controles compatibles ( $0.54 \pm 0.06$  fmol/ml,  $p < 0.05$ ). Los hombres con hipogonadismo hipergonadotrófico tenían concentraciones de endotelina significativamente aumentadas, mientras que aquellos con hipogonadismo hipogonadotrófico tenían valores no significativamente elevados. No se encontró correlación significativa entre los niveles plasmáticos de endotelina y las concentraciones de gonadotropina y testosterona. Los valores de endotelina en plasma se determinaron en 13 individuos no tratados con síndrome de Cushing (10 con enfermedad de Cushing y 3 con adenomas suprarrenales). La endotelina fue más elevada en el grupo de pacientes que en los controles sanos ( $n = 13$ ):  $1.59 \pm 0.78$  versus  $0.46 \pm 0.20$  fmol/ml, respectivamente,  $p < 0.001$ . El colesterol total ( $6.94 \pm 1.75$  mmol/l) se correlacionó positivamente con los niveles de endotelina entre los pacientes con síndrome de Cushing:  $r = +0.73$ ,  $p < 0.02$ . **Conclusión:** Nuestros resultados demuestran claramente que el sistema de la endotelina está activado en el síndrome de Cushing y los valores de endotelina en el plasma se encuentran incrementados en hombres con hipogonadismo.

#### Introducción

Los datos recientemente obtenidos sugieren una relación entre las funciones testiculares y el péptido vasoactivo endotelina (ET), que es producido localmente en los testículos,<sup>1</sup> principalmente por las células de Sertoli pero también por las de Leydig.<sup>2</sup> La endotelina participa en la regulación del flujo sanguíneo testicular<sup>3</sup> y estimula la secreción de testosterona a partir de las células de Leydig.<sup>4</sup> Las células testiculares contienen receptores ET-A considerados como mediadores del efecto estimulante de la ET-1 sobre las células de Leydig.<sup>5-7</sup> Al igual que la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), la ET-1 estimula *in vitro* la producción de hormona luteinizante (HL)

y de hormona foliculoestimulante (FSH) de la hipófisis.<sup>8,9</sup> Por otra parte, se publicaron muchos estudios clínicos y experimentales que confirman el papel de la ET como estimulante y modulador del eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal.<sup>11-14</sup> La ET-1 estimula la liberación hipotalámica de hormona liberadora de corticotrofina (HLC), y la secreción hipofisaria de hormona adrenocorticotrófica (ACTH) por la vía específica de los receptores ET-A y ET-B.<sup>15</sup> Se encontró que la ET es un regulador local de la médula y la corteza suprarrenales<sup>16</sup> y, por lo tanto, estimula directamente la secreción de cortisol y aldosterona y por potenciación de la acción de la ACTH. Las hormonas esteroideas, sin embargo, parecen modular sus niveles plasmáticos.<sup>17,18</sup> En varones sanos, los valores de ET son más elevados que en las mujeres embarazadas y no embarazadas. Los niveles plasmáticos de ET

**Participaron en la investigación:** Analia Tomova, MD, PhD; Georgi Kirilov, MD, PhD; Lilya Dakovska, MD, PhD.

son menores en las embarazadas que en las mujeres no embarazadas. En una cantidad de enfermedades suprarrenales, como el hiperaldosteronismo primario y la insuficiencia suprarrenal, los valores de la ET en plasma presentan cambios significativos.<sup>19-21</sup>

El objetivo de nuestro estudio fue examinar los niveles de ET en distintas formas de hipogonadismo masculino, prestando especial atención a la relación entre la ET y las gonadotropinas en esos pacientes. Luego procedimos a evaluar los niveles plasmáticos inmunorreactivos de ET en pacientes con síndrome de Cushing endógeno.

**Material y métodos**

**Pacientes**

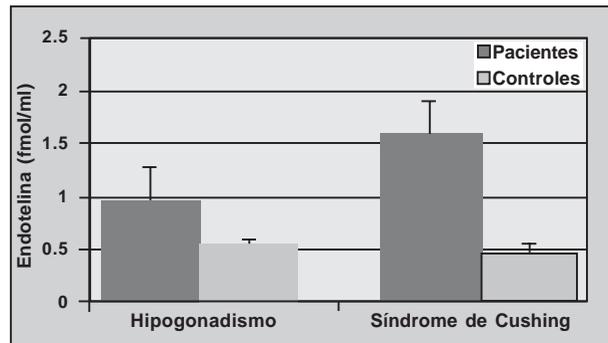
Investigamos inicialmente 18 hombres cuya media de edad era 21.72 ± 4.06 años (DE) con distintas formas de hipogonadismo (4 con síndrome de Klinefelter, 1 con síndrome XYY, 1 con atrofia y 1 con hipotrofia testicular; en los dos últimos, posterior a intervención quirúrgica por criptorquidia). Entre los 11 pacientes con hipogonadismo hipogonadotrófico, 3 tenían síndrome de Kallmann, 5 presentaban hipogonadismo hipogonadotrófico idiopático aislado (HHA) y 3 tenían hipopituitarismo parcial: hipogonadismo hipogonadotrófico y deficiencia de la hormona de crecimiento (HHDHC). El diagnóstico se efectuó sobre la base de los antecedentes médicos, los signos clínicos, las concentraciones séricas de gonadotropinas, los valores séricos de testosterona y el cariotipo. Ocho varones sanos compatibilizados por edad se utilizaron como controles. Fueron estudiados 13 individuos con síndrome de Cushing no tratado: 8 mujeres y 5 hombres con edad media de 44.2 años ± 9.5 (DE). En 10 de ellos se había diagnosticado enfermedad de Cushing (síndrome de Cushing dependiente de la ACTH) y 3 tenían adenomas suprarrenales. El diagnóstico se basó en los signos clínicos, los datos hormonales (valores elevados de cortisol, concentraciones aumentadas de ACTH en pacientes con enfermedad de Cushing y disminuidas en aquellos con adenomas suprarrenales) y escaneo por tomografía computarizada de las suprarrenales y de la hipófisis. El estudio se completó durante el estadio activo de la enfermedad y con hiperkortisolismo manifiesto y ausencia de medicación durante por lo menos una semana. La función renal no se modificó en ninguno de los pacientes. Se utilizaron como controles 13 individuos sanos con edad de 41 ± 6.5 años (5 hombres y 8 mujeres).

**Métodos**

Los valores plasmáticos de ET se determinaron en muestras de sangre extraídas por la mañana, entre las 8.30 y las 9, luego de una noche de ayuno. Antes de que se extrajeran las muestras de sangre los pacientes descansaron en posición acostada durante por lo menos 30 minutos. Luego de la centrifugación, los sueros se congelaron a -20°C. Los valores de ET-1 en el plasma se determinaron por radioinmunoensayo sensible (Biomedica, Viena, Austria) luego del procedimiento de extracción por cartuchos Sep-Pak C18 (Waters, Milford, EE.UU.). Los coeficientes de variación intraensayo e interensayo son de 3% y 11.9%, respectivamente. La sensibilidad de la prueba es de 0.1 fmol/tubo; la reactividad cruzada con la ET-2 es de 142%, y con la ET-3, de 98%. Todas las muestras de plasma fueron examinadas en la misma tirada y por lo menos por duplicado. Los valores séricos de HL, FSH, prolactina y testosterona se determinaron por fluoroimmunoensayo de resolución temporal (Pharmacia, Turku, Finlandia). Los niveles de cortisol plasmático y la excreción de cortisol libre urinario en las 24 horas se evaluaron por análisis espectrofluorométrico, y la ACTH por prueba radioinmunométrica bidimensional. La evaluación estadística de los datos se efectuó por computación, empleando análisis no paramétricos mediante la prueba de Mann-Whitney y la t de Student. Los coeficientes de correlación lineal se calcularon para describir la asociación entre las variables continuas y esos resultados se expresaron como las medias ± DE. Un valor de p < 0.05 fue considerado estadísticamente significativo.

**Tabla 1.** Características clínicas y hormonales de pacientes con hipogonadismo hipogonadotrófico (A) y con hipogonadismo hipergonadotrófico (B).

	Edad (años)	BMI (kg/m <sup>2</sup> )	Volumen testicular total (ml)	FSH (UI/l)	HL (UI/l)	Testosterona (nmol/l)	Endotelina (fmol/ml)
A media	21.18	27.19	2.90	1.39	0.71	2.4	0.89
± DE	3.09	7.42	2.02	0.92	0.59	1.5	0.53
B media	22.57	30.66	3.00	38.34	19.89	9.5	1.05
± DE	5.41	9.14	1.26	14.46	8.93	2.8	0.57



**Figura 1.** Niveles de endotelina en pacientes e individuos sanos.

**Tabla 2.** Características clínicas y de laboratorio en pacientes con síndrome de Cushing y en controles normales.

	Pacientes con síndrome de Cushing (n = 13)	Controles sanos (n = 13)	p
Sexo (masc./fem.)	5/8	5/8	----
Enfermedad de Cushing / adenomas suprarrenales	10/3	----	----
Excreción urinaria de cortisol libre (nmol/24 h)	1 463 ± 726	772.7 ± 181	0.003
Cortisol plasmático 8 h (nmol/l)	455.2 ± 74.5	333.8 ± 49.6	< 0.001
Cortisol plasmático 22 h (nmol/l)	416.6 ± 118.6	256.6 ± 44.1	< 0.001
Colesterol total (nmol/l)	6.94 ± 1.75	4.7 ± 1.1	< 0.001
Triglicéridos (nmol/l)	3.07 ± 3.57	1.3 ± 0.6	0.091
Endotelina plasmática (fmol/ml)	1.59 ± 0.78	0.46 ± 0.2	< 0.001

Los valores son media ± DE

**Resultados**

Los valores basales de ET en los pacientes con hipogonadismo (0.95 ± 0.53 fmol/ml) fueron significativamente mayores que entre los controles (0.54 ± 0.06 fmol/ml; p < 0.05; tabla 1 y figura 1). Los hombres con hipogonadismo hipergonadotrófico tenían concentraciones de ET significativamente elevadas (1.05 ± 0.57 fmol/ml; p < 0.05), mientras que aquellos con hipogonadismo hipogonadotrófico (0.89 ± 0.53 fmol/ml; p < 0.05) tenían valores elevados, aunque no tan significativos. Solamente el grupo de pacientes con síndrome de Kallmann mostró diferencia significativa en comparación con los controles (1.13 ± 0.71 fmol/ml; p < 0.05). No se encontró correlación significativa entre los valores de ET plasmática y las concentraciones de gonadotropinas, prolactina y testosterona. Esto fue similar para la ET y el índice de masa corporal, colesterol total, triglicéridos y el azúcar en sangre.

Los niveles de ET estuvieron más elevados en los pacientes con síndrome de Cushing que en los controles sanos compatibilizados por edad (n = 13): 1.59 ± 0.78 versus 0.46 ± 0.20 fmol/ml, respectivamente, p < 0.001 (tabla 2 y figura 1). Los pacientes con adenomas suprarrenales tenían mayores valores de ET que aquellos con enfermedad de Cushing (n = 10), si bien la diferencia no fue significativa (1.84 ± 0.67 versus 1.51 ± 0.83 fmol/ml, p < 0.05). Se encontró correlación positiva entre el colesterol total sérico (6.94 ± 1.75 mmol/l) y

los valores de ET en los pacientes con síndrome de Cushing:  $r = +0.73$ ,  $p < 0.02$ . Sin embargo, la correlación entre la ET y la presión arterial, el cortisol plasmático y la excreción urinaria de cortisol libre no fue estadísticamente significativa. En tres pacientes que fallecieron subsecuentemente a complicaciones cardiovasculares graves, la ET plasmática fue significativamente mayor que en el resto de los pacientes ( $2.34 \pm 0.35$  fmol/ml,  $p < 0.05$ ). La excreción urinaria de cortisol en el subgrupo de siete individuos tratados exitosamente disminuyó en forma significativa. La ET plasmática también demostró tendencia hacia la disminución:  $1.34 \pm 0.69$  versus  $0.73 \pm 0.53$  fmol/ml,  $p > 0.05$ . Se observaron reducciones importantes, de 2 a 4 veces, en los valores plasmáticos de ET en cuatro de los pacientes tratados.

## Discusión

De acuerdo con nuestro conocimiento, éste es el primer estudio que proporciona datos sobre los valores en el plasma de ET en hombres con hipogonadismo hipogonadotrófico e hipergonadotrófico. Los valores obtenidos en el presente ensayo indican que los pacientes con hipogonadismo tienen mayores concentraciones plasmáticas de ET. Polderman y col. encontraron que la ET era mayor en los varones que en las mujeres e informaron aumento de ET en transexuales masculinos luego de 4 meses de tratamiento con testosterona.<sup>17</sup> Debido a eso, nuestros resultados son bastante sorprendentes. Atribuimos esa diferencia al hecho de que Polderman y col. compararon hombres y mujeres sanos, y estudiaron a los transexuales en tratamiento con hormonas sexuales. Nosotros comparamos varones sanos con hombres hipogonadales no tratados. Algunos autores<sup>4,6</sup> han sugerido que la ET estimula la producción de testosterona. Los elevados valores de ET en el hipogonadismo pueden compensar los bajos niveles de testosterona. Es improbable que los valores incrementados de HL y de FSH estén directamente relacionados con la concentración aumentada de ET. Estos datos están más sustentados por la tendencia encontrada en nuestro ensayo con valores más elevados de ET en pacientes con hipogonadismo hipogonadotrófico, en quienes las concentraciones de gonadotrofinas son bajas. La liberación de HL y de FSH es estimulada por la ET-3.<sup>22-24</sup> Se demostró que las neuronas humanas que segregan GnRH producen y responden a la ET-1, y que este péptido regula positivamente la secreción de GnRH.<sup>25</sup> El aumento de la ET en hombres con hipogonadismo encontrado en nuestro estudio quizá debería ser considerado como un hecho destinado a compensar la insuficiencia testicular por medio de ET y gonadotrofinas. Fue demostrado el efecto aditivo de la ET-1 y la GnRH para la estimulación de la producción de testosterona.<sup>6</sup> Se cree que la dislipoproteinemia produce vasoconstricción a través del incremento de la producción vascular de ET.<sup>26</sup> Los valores aumentados de ET pueden hacer a los hombres hipogonadales más propensos a la enfermedad cardiovascular. Teniendo en cuenta nuestros hallazgos sobre la potenciación de la ET en hombres con hipogonadismo, parece que los valores óptimos de testosterona no producen riesgo aumentado de enfermedad cardiovascular entre los hombres en edad reproductiva. La terapia de reemplazo con testosterona, si bien antifisiológica, no se asoció con cambios desfavorables en los perfiles lipídicos.<sup>28</sup>

De acuerdo con lo que conocemos, éste es el primer estudio que demuestra que la ET, el péptido vasoconstrictor más potente con importantes efectos hipertensivos, mitogénicos y aterogénicos, se encuentra significativamente elevado en pacientes con síndrome de Cushing activo no tratado. No podemos determinar, sin embargo, que exista correlación definitiva entre hipercortisolismo e hiperendotelinemia en un trastorno tan heterogéneo como el síndrome de Cushing, que se asume como modelo natural del envejecimiento vascular temprano. Los valores persistentemente elevados de ET luego del logro de la remisión en ciertos pacientes son probablemente debidos a lesión vascular persistente. El efecto catabólico del hipercortisolismo produce lesión endotelial e

incrementa la permeabilidad vascular, lo que a su vez lleva a hipersecreción de ET en la circulación. Podría sugerirse que los valores aumentados en el plasma de ET en tal situación reflejan la disfunción endotelial del síndrome de Cushing típico y pueden ser considerados un marcador bioquímico para este último. La correlación significativa observada entre la ET elevada y el colesterol sérico en el síndrome de Cushing lleva a un hipotético papel de la ET como factor aterogénico potenciador de los procesos ateroscleróticos y de la disfunción endotelial en el hipercortisolismo. Los valores elevados de ET entre los pacientes que fallecieron apoyan la idea de que la endotelina es factor de riesgo y un predictor de complicaciones cardiovasculares graves y aun mortales. Los glucocorticoides estimulan la liberación de ET por las células musculares lisas de los vasos, ejerciendo un efecto favorecedor para la acción aterogénica local e hipertensiva de la ET.<sup>26</sup> La falta de correlación entre la ET y la hipertensión arterial en nuestro estudio se debe probablemente a la compleja patogénesis de la hipertensión relacionada con el síndrome de Cushing y a la diversidad clínica, bioquímica y morfológica del síndrome. Se observó que la infusión de ET-1 en voluntarios sanos aumenta los valores de cortisol en el plasma en forma paralela a los de la presión arterial diastólica, lo que apoya la idea de un papel mediador de la ET-1 sobre el eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal.<sup>14</sup> Se ha sugerido que las concentraciones plasmáticas de ET no reflejan exactamente la producción local de las células endoteliales, ya que la secreción de ET es predominantemente extraluminal y no principalmente hacia la luz vascular.<sup>24</sup> Debido a esto, algunos autores efectuaron una interpretación cauta de las concentraciones plasmáticas aumentadas.<sup>24,32</sup>

Los resultados de este estudio sugieren que los valores en el plasma de ET en hombres con hipogonadismo están incrementados, sin que se encuentre correlación significativa entre los valores plasmáticos de ET, por un lado, y las concentraciones de gonadotrofinas, prolactina y testosterona, por el otro. Se requieren más estudios para explicar el aumento de la ET en el hipogonadismo y el próximo paso será la determinación de la ET en plasma, antes de iniciar la terapia de reemplazo con testosterona en los hombres hipogonadales y después de iniciado el tratamiento. La endotelina plasmática se encuentra también significativamente elevada en el síndrome de Cushing, lo que refleja posiblemente la activación del sistema de la endotelina en el hipercortisolismo. Nuestro estudio no permitió determinar si dicha elevación es primaria o secundaria, aunque existen razones para asumir que los valores elevados de ET son mediadores de la aterosclerosis temprana acelerada y de la hipertensión clásica de este trastorno.

Los autores no manifiestan "conflictos de interés".

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2006



Más información en [www.sicialud.com](http://www.sicialud.com)  
dirección de correspondencia, bibliografía completa  
y especialidades en que se clasifica.