

METABOLISMO OXIDATIVO DE DISTINTAS ESTRUCTURAS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL, GLANDULAS ADRENALES Y TESTICULOS EN EL HAMSTER MACHO (*Mesocricetus auratus*) PANCREATECTOMIZADO (95 %)*

Por
A. MENENDEZ-PATTERSON, J. A. FLOREZ-LOZANO
y
B. MARIN
Departamento Interfacultativo de Fisiología (Medicina y Ciencias).
Universidad de Oviedo.

RESUMEN

Hemos estudiado el metabolismo oxidativo (consumo de O_2) de las estructuras nerviosas (amígdala, hipotálamo, hipófisis, área septal y corteza posterior latero-occipital), glándulas adrenales y testículos en hamsters machos (*Mesocricetus auratus*) intactos y sometidos a pancreatectomía subtotal (95 %). Los resultados indican diferencias estadísticamente significativas en hipófisis, área septal, glándulas adrenales y testículos, lo cual parece probar la influencia de la diabetes por pancreatectomía subtotal sobre la actividad oxidativa de las estructuras anteriormente citadas.

SUMMARY

We have studied the oxidative metabolism (uptake O_2) of the nervous structures (amygdala, hypothalamus, hypophysis, septal area, posterior cortex), adrenal glands and testes, on male hamsters (*Mesocricetus auratus*), controls and pancreatectomized (95 %).

The results shown differences statistically significant in hypophysis, septal área, adrenal glands and testes; which like to prove the influence of diabetes for pancreatectomy (subtotal) on the oxidative metabolism of the anteriorly cited structures.

INTRODUCCION

En el presente trabajo se ha estudiado la actividad oxidativa de distintas estructuras nerviosas y glandulares del hamster macho. Se ha tratado de poner de manifiesto alteraciones en la actividad nerviosa y/o glandular, comprometida en la regulación neuroendocrina de estos animales, como consecuencia de la pancreatectomía subtotal (95 %).

* Título abreviado: «*Metabolismo oxidativo y pancreatectomía en el hamster*».

En la rata y otras especies se sabe que la diabetes experimental, ya sea producida por pancreatectomía subtotal o por alloxano, determina profundas alteraciones sexuales de los machos (1, 2), detectándose la presencia de lesiones testiculares (3). Nuestros estudios (datos no publicados) han puesto de manifiesto que estos resultados también se producen en el hamster macho.

En los últimos años se ha evidenciado el papel jugado por las áreas del Sistema Nervioso Central (S.N.C.) en la reproducción y conducta sexual y, así se ha establecido la importancia de estas áreas en la regulación del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal (4, 5, 6, 7, 8, 9, 10).

Dentro de los métodos de la Neuroendocrinología uno de los más empleados es la medida de la actividad metabólica de las estructuras a estudiar como índice de la actividad de esas estructuras, así, se ha demostrado en múltiples ocasiones la existencia de una relación estrecha entre el metabolismo oxidativo de áreas del S.N.C. y la regulación de la secreción de gonadotrofinas (11, 12, 13, 14). Recientemente FOGLIA y cols. (15), han estudiado la actividad metabólica glicolítica y oxidativa de distintas áreas hipotalámicas de ratas machos diabéticas, induciendo tal patología por pancreatectomía subtotal, poniendo de manifiesto un decaimiento del consumo de oxígeno en el área hipotalámica anterior. Sin embargo, el hipotálamo medio y posterior, como la corteza frontal, no presentaron modificaciones importantes.

Por otra parte, informaciones significativas muestran que algunas estructuras límbicas (amígdala e hipocampo) se hallan envueltas en el control de las gonadotrofinas (16). Además, es significativo el hecho de que la amígdala y el hipocampo hallan sido relacionados con efectos inhibitorios o excitatorios en el complejo hipotálamo-hipófisis-gonadas. En efecto, la destrucción de la amígdala induce atrofia testicular y degeneración de los túbulos seminíferos en ratas machos y gatos (17). Por el contrario, la estimulación de la amígdala, induce ovulación en ratas, conejos y gatos. En ratas hembras, la estimulación de la amígdala también induce una liberación en plasma de hormonas luteinizante y foliculoestimulante (10). Así pues, la modificación de los parámetros metabólicos, como consecuencia de un proceso diabético, permite detectar a través de las estructuras estudiadas en el presente trabajo, los procesos neuroendocrinos del hamster macho, que, por otra parte, se han descrito como especialmente distintos de la rata y otras especies animales (18, 19, 20, 21, 22, 23, 24).

En otro orden de cosas, los estrógenos y andrógenos ejercen efectos directos e indirectos sobre el eje hipotálamo-hipofiso-adrenocortical, así como sobre el metabolismo oxidativo de los esteroides adrenales. En ratas, los estrógenos estimulan la secreción de ACTH por la glándula pituitaria (25, 26) y, en otros casos ejercen un efecto inhibitorio (27). Por ello, nos pareció interesante estudiar la actividad adrenal mediante el metabolismo oxidativo para detectar posibles alteraciones en relación con la dinámica neuroendocrina del hamster macho pancreoprivo.

En base a lo expuesto anteriormente y, al hecho de que el metabolismo oxidativo del hipotálamo y otras estructuras del sistema límbico se modifican al instalarse un proceso diabético, en las ratas, se ha decidido estudiar el metabolismo oxidativo de estructuras nerviosas (hipotálamo, amígdala, área septal y corteza posterior) y glándulas adrenales y testículos, del hamster pancreoprivo, subrayando la peculiaridad neuroendocrinológica y comportamental de este animal entre los demás vertebrados.

MATERIAL Y METODOS

Se utilizaron 30 hamsters machos (*Mesocricetus auratus*) de la cepa del Departamento Interfacultativo de Fisiología de la Universidad de Oviedo, cuyo peso oscilaba entre 115 y 180 g. Los animales fueron alimentados «ad libitum» y con libre acceso al agua de bebida. Fueron mantenidos a temperatura controlada ($23 \pm 3^{\circ}\text{C}$) y con ciclos de 12 h de luz y 12 h oscuridad. La pancreatectomía subtotal (95 %) fue realizada de acuerdo con el método de FOGLIA (28). En el control de la glucosa se utilizó el método de la glucosa oxidasa.

Una vez decapitados los animales, 13 meses después de la pancreatectomía, se disecaron los tejidos a estudiar: amígdala, hipotálamo, hipófisis, área septal y corteza posterior (latero-occipital) (29). Adicionalmente se extrajeron los testículos y las glándulas adrenales.

La determinación del consumo de oxígeno de las distintas estructuras nerviosas y glandulares, de los grupos estudiados (control y pancreatectomizados) se realizó mediante el método manométrico de WARBURG (30). Los resultados del consumo de oxígeno se expresaron en microlitros de oxígeno consumido por miligramo de tejido fresco y por hora de incubación (QO_2 : $\mu\text{l O}_2/\text{mg}$ tejido fresco/h).

El tratamiento estadístico de los resultados obtenidos se realizó mediante el test «t» de Student según FISHER y YATES (31).

RESULTADOS

En la Tabla I se exhiben los resultados del consumo de O_2 en hamster machos normales y pancreatectomizados (13 meses después de la pancreatectomía) de las siguientes estructuras: amígdala, hipotálamo, hipófisis, área septal y corteza posterior (latero-occipital). En general se observa un decremento del consumo de O_2 en los hamsters pancreatectomizados. El hipotálamo y la corteza posterior alcanzan niveles ligeramente superiores, que no son estadísticamente significativos.

En lo que respecta al consumo de O_2 de las glándulas adrenales y testículos, en los hamsters pancreatectomizados, se observa (Tabla II) un decremento estadísticamente significativo en ambas glándulas.

TABLA I

Consumo de oxígeno de la amígdala, hipotálamo, hipófisis, área septal, corteza posterior (latero-occipital) del hamster macho (*Mesocricetus auratus*) control y pancreatectomizado (95 %)

Tejidos bajo estudio	QO ₂ : μ l O ₂ /mg tejido fresco/h.		«t»	P
	Controles	Pancreatectomizados		
Amígdala	*1,34 \pm 0,04 (15)	1,21 \pm 0,09 (16)	1,29	N.S.
Hipotálamo	1,25 \pm 0,10 (15)	1,27 \pm 0,05 (15)	0,21	N.S.
Hipófisis	1,60 \pm 0,20 (6)	0,85 \pm 0,18 (6)	3,00	0,05
Área septal	1,36 \pm 0,06 (9)	1,04 \pm 0,08 (6)	3,04	0,01
Corteza posterior (latero-occipital)	1,25 \pm 0,12 (16)	1,37 \pm 0,15 (16)	0,59	N.S.

* Media \pm Error Standard. Entre paréntesis figura el número de casos.
N. S. = Diferencias estadísticamente no significativas.

TABLA II

Consumo de oxígeno de las glándulas adrenales y testículos en el hamster macho (*Mesocricetus auratus*) control y pancreatectomizado (95 %)

Tejidos bajo estudio	QO ₂ : μ l O ₂ /mg tejido fresco/h.		«t»	P
	Controles	Pancreatectomizados		
Glándulas adrenales	*0,61 \pm 0,06 (17)	0,38 \pm 0,05 (11)	2,77	0,05
Testículos	0,72 \pm 0,04 (19)	0,54 \pm 0,06 (11)	2,45	0,05

* Media \pm Error Standard. Entre paréntesis figura el número de casos.

Todos los hamsters machos que sobrevivieron a la pancreatectomía parcial, desarrollaron un incremento progresivo de la glucemia, presentando entre el tercer y cuarto mes una hiperglucemia 127,67 mg/100 ml en los pancreatectomizados, frente a un valor en los controles, de la misma edad de 67,87 mg/100 ml. Posteriormente la glucemia desarrolló oscilaciones continuas, y al sexto mes se presentó un nuevo pico hiperglucémico, con valores 116,43 mg/100 ml. En el momento de la decapitación, 13 meses después de la pancreatectomía, los valores de glucemia fueron: controles 53,01 mg/100 ml, pancreatectomizados 77,82 mg/100 ml, si se comparan estadísticamente estos resultados, se obtienen diferencias significativas («t» = 4,19; df = 28; P \leq 0,001).

DISCUSION

Los datos obtenidos en el presente trabajo indican que la pancreatectomía subtotal modifica sustancialmente el consumo de O₂ de dos estructuras nerviosas implicadas en la dinámica hormonal y/o comportamental (hipófisis y área septal).

Previamente FOGLIA y cols. (15) han obtenido que el área hipotalámica anterior de la rata macho pancreopriva descendía significativamente su taxa

oxidativa, justamente el área hipotalámica implicada en los procesos de regulación de las gonadotropinas. En el hamster macho, sin embargo, no se ha puesto de manifiesto ninguna variación oxidativa en este centro integrador, posiblemente debido a una compensación del área hipotalámica anterior y posterior. En efecto, FOGLIA y cols. (15), en la rata macho, no evidenciaron ninguna variación metabólica significativa en el área hipotalámica posterior.

En la amígdala, en el hamster macho pancreoprivo, se produce una ligera disminución en la actividad oxidativa que no alcanza niveles significativos. Sin embargo, es necesario señalar a este respecto, que otros autores (32) encuentran que en la rata macho normal, las gonadotropinas, FSH y LH, ejercían un efecto activador sobre el consumo de O_2 de la amígdala cerebral. Es razonable pensar que el déficit funcional gonadal reflejado en el hamster macho pancreoprivo pudiese explicar, en cierto modo, los resultados obtenidos en la amígdala. Por otra parte, es necesario tener en cuenta, que el hamster es una especie distinta desde el punto de vista neuroendocrinológico (18, 19, 20, 21, 22, 23, 24).

En lo que respecta a la hipófisis, el hamster macho pancreoprivo, muestra una disminución significativa en el consumo de O_2 , lo cual, parece sugerir, una alteración importante en la dinámica hormonal y, de los complicados sistemas de servomecanismo entre la hipófisis y las gónadas.

De considerable interés son los resultados obtenidos en el presente trabajo en el área septal, en la que se aprecia un decremento significativo en la actividad metabólica oxidativa en los hamsters machos pancreoprivos; este hecho podría explicar las profundas alteraciones sexuales y de conducta que han sido descritas por otros autores en la rata pancreatectomizada (1, 2, 3, 4, 5, 28, 33). Recientemente NANCE y cols. (33, 34), han puesto de manifiesto que el área septal juega un relevante papel en el comportamiento sexual y, que las lesiones septales producen efectos contrarios a las amígdalas en lo relativo a conducta sexual. Por otra parte, es significativo que el modelo de liberación de gonadotropinas no es afectado por lesiones septales, lo cual indica una disociación entre la liberación de gonadotropinas y el comportamiento sexual «per se». Así pues, la región septal, que en la rata ejerce una inhibición tónica sobre la conducta sexual femenina (33, 34), tendría una proyección similar en el comportamiento sexual del hamster macho pancreoprivo.

La corteza posterior (latero-occipital), como estructura nerviosa superior, no parece involucrada en los disturbios ocasionados tras una pancreatectomía subtotal en el hamster macho.

Por otra parte, las glándulas adrenales, también experimentan un decremento en su consumo de O_2 , en el hamster macho pancreatectomizado, lo cual posiblemente indica un descenso de actividad como una consecuencia, primero, de una hipersecreción y un posterior agotamiento, después, en los glucocorticoides y catecolaminas medulares como una reacción al déficit insulínico inducido por la pancreatectomía.

Finalmente, LEMAN y cols. (3), han descrito lesiones histológicas testiculares en la rata diabética. Estas lesiones podrían relacionarse con un descenso en la actividad gonadal en el hamster macho pancreoprivo, lo que determinaría un menor consumo de O₂, como se refleja en la Tabla II. Estos resultados, podrían explicar en parte, las alteraciones sexuales producidas en la rata macho y en el hamster, e incluso podrían inducir un anormal funcionamiento de los ejes hipotálamo-hipófiso-adrenal e hipotálamo-hipofiso-gonadal, mediante el mecanismo de regulación largo y corto de las gonadotropinas (7, 8, 9, 35).

BIBLIOGRAFIA

- (1) FOGLIA, V. G. (1963).—Diabetes, **12**: 231-240.
- (2) SOULAIRAC, A., DESCLAUS, R. and KATE, P. (1948).—Cr. Seanc. Biol., **48**: 311-312.
- (3) LEMA, B. E., FOGLIA, V. G. and FERNÁNDEZ-COLLANZO, E. (1965).—Rev. Soc. Argent. Biol., **41**: 197-203.
- (4) MARKEE, J. E., EVERETT, J. W. and SAWYER, C. H. (1952).—Recent. Prog. hormones. Res., **7**: 139-155.
- (5) HARRIS, G. W. (1968).—El sistema nervioso central y las glándulas endocrinas, **6**: 242, Ed. Triángulo.
- (6) MARTINI, L. FRASCHINI, F. and MOTTA, M. (1968).—Recent Progress in hormones research, **24**: 439, Ed. Academic Press, New York.
- (7) MARTINI, L. (1968).—Alti Convegna Farnitalia, **1**: 43, Milano.
- (8) MIGULEVSKY, J. A. and SCHIAFFINI, O. (1972).—Hipófisis. Ed. López Libreros, Buenos Aires.
- (9) MARTINI, L. (1969).—Supl., **2**: 214-226.
- (10) VELASCO, M. E. and TALEISNIK, S. (1969).—Endocr., **84**: 132-139.
- (11) SCHIAFFINI, O., MARÍN, B. and GALLEGO, A. (1969).—Experientia, **23**: 1.255-1.256.
- (12) SCHIAFFINI, O. and MARÍN, B. (1974).—Reproduccion. **1**: 299-303.
- (13) MOCULEVSKY, J. A., GHITTONI, N. and SCHIAFFINI, O. (1966).—Acta Physiol Latinoamer., **16**: 86.
- (14) SCHIAFFINI, O., MENÉNDEZ-PATTERSON, A. and MARÍN, B. (1974).—Reproducción, **1**, **4**: 361-366.
- (15) FOGLIA, V. G., SCHIAFFINI, O. and MARÍN, B. (1973).—Prensa Med. Argent., **25**: 849-854.
- (16) SCHIAFFINI, O. and MARTINI, L. (1972).—Acta Endocr., **70**: 209-219.
- (17) YAMADA, T. and GREER, M. A. (1960).—Endocr., **66**: 565-574.
- (18) PAYNE, A. P. and SWANSON, H. H. (1970).—Behaviour, **36**: 259-269.
- (19) PAYNE, A. P. and SWANSON, H. H. (1971).—Physiol. Behav. **6**: 355-357.
- (20) PAYNE, A. P. and SWANSON, H. H. (1971).—J. Endocr., **51**: 217-218.
- (21) PAYNE, A. P. and SWANSON, H. H. (1972).—Physiol Behav, **8**: 687-691.
- (22) PAYNE, A. P. and SWANSON, H. H. (1972).—Nature London, **239**: 282-283.
- (23) PAYNE, A. P. and SWANSON, H. H. (1972).—Anim. Behav., **20**: 78-80.
- (24) PAYNE, A. P. and SWANSON, H. H. (1973).—J. Endocr., **58**: 627.
- (25) GEMZELL, C. A. (1952).—Acta Endocr., **11**: 221-228.
- (26) COYNE, M. D. and KITAY, J. L. (1962).—Endocr., **85**: 1.097-1.102.
- (27) COYNE, M. D. and KITAY, J. L. (1971).—Endocr., **89**: 1.024-1.028.
- (28) FOGLIA, V. G. (1944).—Rev. Soc. Argent. Biol., **20**: 21-27.
- (29) HOFFMAN, R. A. and ROBINSON, P. F. (1966).—The golden hamster; its biology and use in medical research. Ed. Hoffman, R. A. and Robinson, P. F. and Magalhaco, A. Iowa State University Press, Iowa.
- (30) UMBREIT, M. N., BURRIS, R. H. and STAUFFER, J. F. (1959).—Manometric Techniques. Ed. Burgess, Minneapolis.
- (31) FISHER, R. A. and YATES, F. (1957).—Statistical tables for Biological, Agricultural and Medical Research. Ed. Hafner, New York.
- (32) SCHIAFFINI, O. and FERNÁNDEZ, L. (1974).—Rev. Esp. Fisiol., **30**: 49-52.
- (33) NANCE, D. M., SHRYNE, J. and GORSKI, R. A. (1974).—Hormones Behav., **5**: 73-81.
- (34) NANCE, D. M., SHRYNE, J. and GORSKI, R. A. (1975).—Hormones Behav, **6**: 59-64.
- (35) MARTINI, L., FRASCHINI, F. and MOTTA, M. (1968).—Comments on long and short feed-back-loops. Endocrinology and Human Behav. Ed. Michael, R. P., Oxford University Press, Londres, 175.