

36
2ej



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

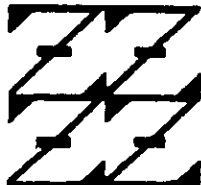
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA

**ESTUDIO HORMONAL DEL ENVEJECIMIENTO
EN EL HOMBRE**

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
QUIMICO FARMACEUTICO BILOGO
P R E S E N T A:
RENATA PATRICIA SAUCEDO GARCIA

**U N A M
F E S
Z A R A G O Z A**

DIRECTORA: Q. F. B. MARIA EUGENIA FONSECA YERENA
ASESORA: Q. F. B. MARTHA SANCHEZ RODRIGUEZ



LO HUMANO
EJE
DE NUESTRA REFLEXION

MEXICO

1999

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

274709



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Arturo Zárate Treviño, a la Q.F.B. Maria Eugenia Fonseca Yerena y a la Q.F.B. Martha Sánchez Rodríguez por el apoyo y asesoría en el presente proyecto.

A todo el personal de la Unidad de Investigación Médica de Enfermedades Endocrinas del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional del Instituto Mexicano del Seguro Social, y al de la Unidad Multiprofesional de Atención Integral Zaragoza por las facilidades otorgadas para la realización del proyecto.

Al Dr. Carlos E. Tene Pérez por su dedicación en la asesoría del proyecto.

DEDICATORIAS

A mis padres:

por todo su apoyo y confianza.

A mis hermanas:

Gaby, Aurora y Mariana

por el cariño que me han brindado

en todo momento.

A mis amigos:

Tere, Jorge y Edgar

por su valiosa amistad.

Y en especial

a mi pequeña Alhelí:

quien representa mi

más grande inspiración

de vivir.

INDICE

Contenido	Página
Resumen.....	1
1. Introducción.....	2
2. Fundamentación teorica.....	6
2.1 Eje hipotálamo-hipófisis-testículo.....	8
2.2 Eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal.....	14
2.3 Eje somatotrópico-insulino-nutricional.....	17
2.4 Prolactina.....	19
3. Planteamiento del problema.....	21
4. Hipótesis.....	21
5. Objetivos.....	21
6. Material y métodos.....	22
6.1 Tipo de estudio.....	22
6.2 Universo.....	22
6.3 Muestra.....	22
6.4 Variables.....	22
6.5 Muestras de sangre y preparación.....	24

6.6 Técnicas analíticas.....	26
6.6.1 Quimioluminiscencia.....	26
6.6.2 Radioinmunoanálisis.....	29
6.6.3 Análisis inmunoradiométrico.....	31
6.7 Análisis estadístico.....	32
7. Resultados.....	33
7.1 Eje hipotálamo-hipófisis-testículo.....	33
7.2 Eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal.....	44
7.3 Eje somatotrópico-insulino-nutricional.....	48
7.4 Prolactina.....	53
8. Discusión de resultados.....	57
9. Conclusiones.....	62
10. Bibliografía.....	64

RESUMEN

Antecedentes: El envejecimiento es un proceso fisiológico caracterizado por la disminución progresiva de la capacidad física y la pérdida de funciones. Entre los procesos que determinan el envejecimiento se encuentran factores genéticos, ambientales, la inactividad física, cambios inmunológicos y alteraciones del sistema endocrino entre otros. Durante este proceso en la mujer se presenta la menopausia que se caracteriza por una declinación en la producción de esteroides gonadales y un incremento de gonadotropinas; en el hombre se presenta la andropausia y ésta se caracteriza por una disminución de la función testicular, de la fuerza y masa muscular, de la potencia sexual y a un incremento en la frecuencia de insomnio y nerviosismo. Sin embargo los resultados de estudios realizados en el hombre de los cambios hormonales que se presentan con la edad son controvertidos.

Objetivo: Evaluar los cambios hormonales en relación a la edad del eje hipotálamo-adenohipófisis e insulina en el hombre.

Métodos: Se realizó un estudio comparativo transversal en 120 hombres sanos entre 20 y 70 años que fueron clasificados en tres grupos en función de su edad, el primero comprendió a los hombres de 20 a 44 años, el segundo de 45 a 59 y el último de 60 a 70 años. Se les tomó una muestra de sangre venosa para determinar los niveles de hormona luteinizante (LH), hormona folículo estimulante (FSH), prolactina (PRL), testosterona, hormona adrenocorticotrópica (ACTH), cortisol, dehidroepiandrosterona sulfato (DHEA-S) y hormona de crecimiento (GH) por quimioluminiscencia; estradiol, globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG) e insulina por radioinmunoanálisis y el factor de crecimiento insulinoide (IGF-I) por un método inmunoradiométrico. Los datos fueron analizados a través de correlación de Pearson y análisis de varianza (ANOVA).

Resultados: Los cambios hormonales del eje hipotálamo-hipófisis-testículo fueron la disminución de los niveles de testosterona y estradiol y la elevación de las gonadotropinas hipofisarias (LH y FSH), mientras que los niveles de SHBG no presentaron cambios con la edad. En el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal destacó la disminución de los niveles de DHEA-S y su relación con la edad. No se encontraron cambios en los niveles de ACTH y cortisol. En el eje somatotrópico-insulino-nutricional no se encontró cambios en los niveles de GH, sin embargo disminuyeron los niveles de IGF-I y se incrementaron los de insulina.

Conclusiones: Los resultados de este estudio confirman la disminución de la actividad del eje gonadal, suprarrenal y somatotropico durante el envejecimiento, lo que explica algunas de las alteraciones características de la edad como son la falla de la potencia sexual, la disminución de la fuerza y masa muscular y las alteraciones metabólicas que favorecen el incremento de peso y la enfermedad cardiovascular.

1. INTRODUCCION

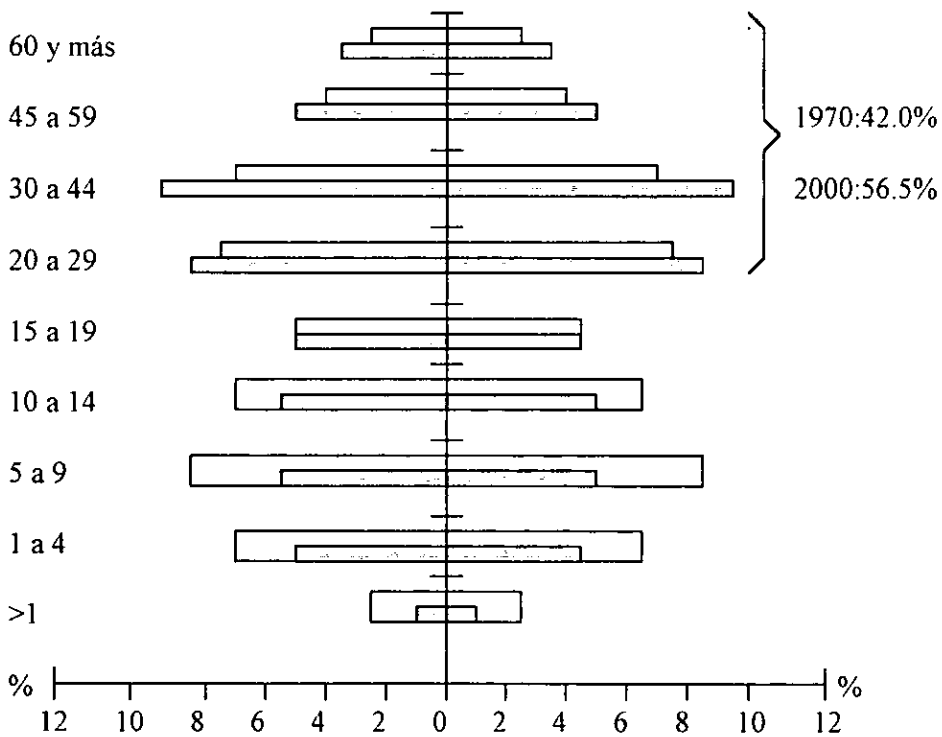
El envejecimiento es un proceso fisiológico determinado por factores genéticos, ambientales, por procesos oxidativos, por cambios inmunológicos y por alteraciones del sistema endocrino entre otros. Durante este proceso el organismo sufre una serie de modificaciones morfológicas y funcionales en diversos órganos y tejidos, caracterizadas por tendencia general a la atrofia y disminución de la eficiencia funcional. Hay en especial pérdida de peso y volumen de los órganos parenquimatosos, reducción de la vascularización capilar, aumento del tejido conjuntivo, disminución del contenido hídrico con pérdida de la turgencia tisular y tendencia a la resequedad, disminución en la capacidad de sintetizar proteínas, una disminución de la función inmune, un incremento de grasa en la región abdominal, una pérdida de masa y fuerza muscular y una disminución de la densidad mineral ósea¹⁻².

En el presente siglo el estudio del envejecimiento ha ido en aumento progresivo por las implicaciones sociales, económicas, demográficas y de salud. La esperanza de vida de la población ha ido en aumento, hace 50 años la esperanza de vida en México era de 42 años, hoy en día es superior a los 73 años de edad en promedio. Este fenómeno ha tenido repercusión sobre la mortalidad nacional y por ello se viene hablando desde los años 80's de la transición epidemiológica que consiste en una caída de las enfermedades infecciosas y agudas como la causa principal de muerte y un incremento de las enfermedades crónicas y degenerativas como son las del aparato cardiovascular y la diabetes mellitus así como los procesos oncológicos³ (Tabla 1). La tendencia demográfica señala un cambio en la pirámide poblacional, de tal manera que al llegar el año 2000 más de la mitad de la población (56.5%) serán personas mayores de 20 años; mientras que en 1970 esta población constituía solamente el 42%⁴ (Figura 1).

ORDEN	1940	1960	1980	1990
1	Diarreas y enteritis	Gastroenteritis y colitis	Accidentes	Enfermedades del corazón
2	Neumonía e Influenza	Neumonía e Influenza	Enfermedades infecciosas intestinales	Tumores malignos
3	Paludismo	Enfermedades propias de la infancia	Neumonía e Influenza	Accidentes
4	Sarampion	Enfermedades del corazón	Enfermedades del corazón	Diabetes mellitus
5	Homicidios	Accidentes	Tumores malignos	Ciertas afecciones originadas en el periodo perinatal
6	Bronquitis	Tumores malignos	Enfermedades cerebrovasculares	Neumonía e Influenza
7	Enfermedades del hígado y cirrosis biliares	Homicidios	Cirrosis y otras enfermedades crónicas del hígado	Enfermedades infecciosas intestinales
8	Debilidad congénita vicios de conformación congénitos	Bronquitis	Diabetes mellitus	Enfermedades cerebrovasculares
9	Enfermedades del corazón	Tuberculosis	Homicidio y lesiones inflingidas intencionalmente por otra persona	Cirrosis y otras enfermedades crónicas del hígado
10	Tuberculosis pulmonar	Cirrosis hepática	Bronquitis crónica, enfisema y asma	Homicidio y lesiones inflingidas intencionalmente por otra persona

Tabla 1.- Evolución de las principales causas de mortalidad general en México 1940-1990⁵

Años de edad



Población: 1999 = 97.7 millones 1970
2000 = 99.2 millones 2000

Figura 1.- Distribución de la población de México según grupo de edad 1970 y 2000⁴

Con el envejecimiento se presentan cambios en muchos indicadores de la función metabólica y endocrina, tales como la disminución de los niveles de esteroides gonadales, el incremento de niveles de colesterol, y de adipocitos. Algunos de estos cambios claramente predisponen a la morbilidad y mortalidad en la edad adulta, mientras que los efectos de otras alteraciones relacionadas a la edad son de poco significado⁶.

En el hombre existen cambios en la función gonadal que determinan la andropausia, y a la fecha no se sabe si estos cambios están interrelacionados con el proceso de adrenopausia y somatopausia; sin embargo, estos datos en conjunto indican que durante el proceso de envejecimiento en el hombre, ocurre un desequilibrio endocrino que no ha sido estudiado integralmente, y aunque el envejecimiento no resulta simplemente de una deficiencia hormonal, la intervención médica y un mejor conocimiento del proceso de andropausia, adrenopausia y somatopausia podría prevenir exitosamente algunas de las alteraciones asociadas al envejecimiento.

2. FUNDAMENTACION TEORICA

El envejecimiento es un proceso que implica cambios celulares, tisulares, orgánicos y funcionales que se manifiestan en diversos sistemas del organismo como el endocrino. Para entender mejor los cambios que se presentan en el sistema endocrino es necesario conocer generalidades del mismo.

La hipófisis es una pequeña glándula localizada en la base del cráneo, en la porción del hueso esfenoides conocida como silla turca y está unida al hipotálamo por el tallo hipofisario. Desde el punto de vista fisiológico, se divide en dos partes: la hipófisis anterior denominada adenohipófisis y la hipófisis posterior conocida como neurohipófisis. La adenohipófisis secreta varias hormonas importantes, algunas de las cuales controlan la secreción hormonal de otras glándulas. Estas hormonas son: hormona adrenocorticotrópica (ACTH), hormona del crecimiento (GH), prolactina (PRL), hormona estimulante del folículo (FSH), hormona luteinizante (LH), tirotropina (TSH) y hormonas estimulantes de los melanocitos (α MSH y β MSH). La neurohipófisis secreta dos hormonas importantes: la vasopresina (ADH) y la oxitocina, las cuales son producidas por el hipotálamo⁷. (Figura 2).

Las hormonas secretadas por la hipófisis anterior forman varios ejes endocrinos:

- 1.- Eje hipotálamo-hipófisis-testículo.
- 2.- Eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal.
- 3.- Eje somatotrópico-insulino-nutricional.

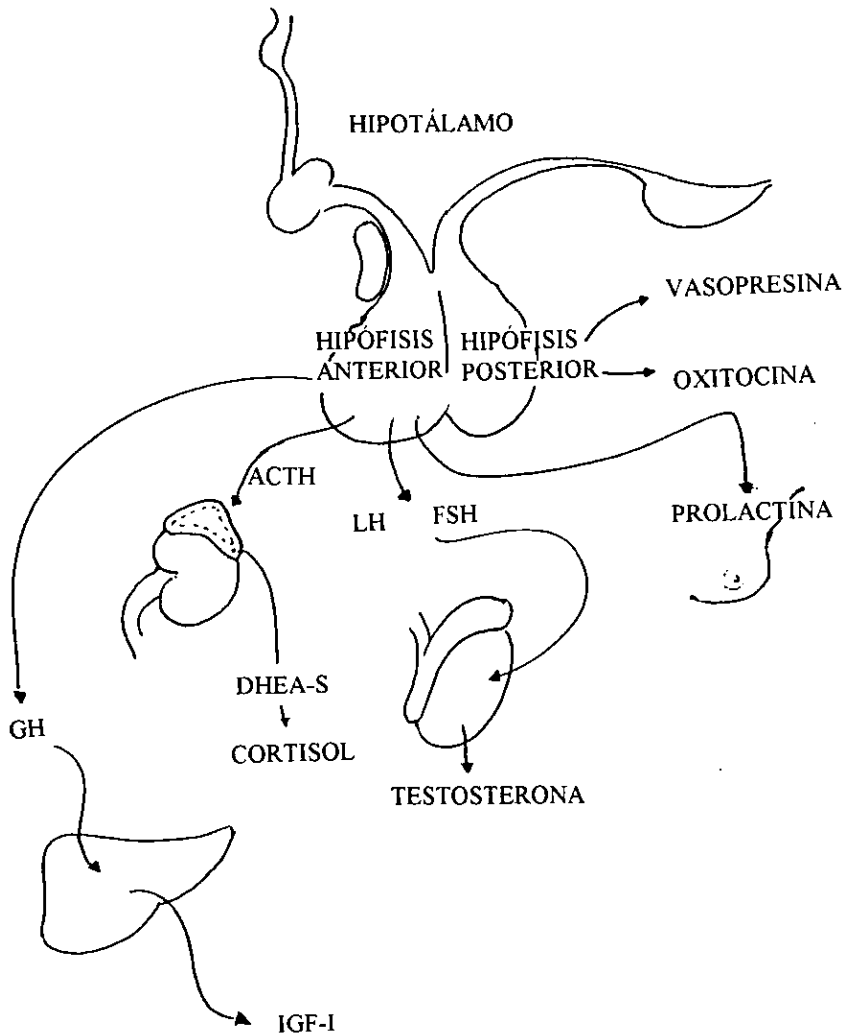


Figura 2.- Anatomía funcional del eje hipotálamo-hipófisis

2.1 Eje hipotálamo-hipófisis-testículo

Los órganos reproductores masculinos se dividen en órganos sexuales internos y externos. Los internos comprenden los testículos, los epidídimos correspondientes, los conductos deferentes, las vesículas seminales, la próstata y las glándulas bulbouretrales. Los externos comprenden el pene y el escroto⁸.

Los testículos tienen doble función, ya que producen los espermatozoides y la testosterona, hormona que estimula los órganos sexuales secundarios o accesorios (produce el desarrollo de los caracteres sexuales masculinos extragenitales)⁸.

Los testículos están ubicados fuera del abdomen, dentro del escroto que, además de ser una cubierta protectora, conserva la temperatura testicular unos 2°C por debajo de la temperatura abdominal. El testículo está rodeado por una cápsula de tejido conectivo gruesa, la túnica albugínea, desde la que se extiende un engrosamiento hacia el interior del órgano, el mediastino testicular. Desde el mediastino divergen tabiques testiculares de tejido conectivo hacia la túnica albugínea. Los tabiques separan el tejido glandular en lobulillos testiculares que en la periferia se comunican entre sí. Cada lobulillo contiene varios túbulos seminíferos. Los túbulos seminíferos representan la porción productora de espermatozoides del testículo. Estos túbulos convergen en la rete testis, la cual por medio de los conductos eferentes se comunica con el epidídimo. Entre los túbulos seminíferos se encuentran las células intersticiales de Leydig, la fuente celular de producción de andrógenos en el testículo⁸.

El control de las funciones del testículo requiere de la actividad coordinada de dos hormonas hipofisarias: la hormona folículo estimulante (FSH) y la luteinizante (LH). La LH y la FSH son glucoproteínas compuestas por dos subunidades polipeptídicas: la subunidad α , que es común a ambas y a la hormona tiroestimulante, y la subunidad β , que confiere especificidad biológica a las moléculas. Las hormonas hipofisarias se transportan a través de la circulación sistémica hasta el testículo, donde actúan de manera interrelacionada. La LH y la FSH están a su vez, bajo el control de un factor

hipotalámico, la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH). Esta hormona es un decapeptido producido por las neuronas del hipotálamo que se transporta a la hipófisis a través del sistema portal hipofisario. La GnRH inicia su acción sobre la hipófisis por la unión específica con receptores de alta afinidad localizados en el gonadotropo, seguida por la activación de la adenilciclase en la membrana celular. El aumento de adenosinmonofosfato cíclico (AMP cíclico) por la GnRH en la hipófisis requiere la presencia de iones calcio⁹.

La GnRH, cuando se administra al hombre, estimula tanto la secreción de LH como de FSH. En distintas condiciones fisiológicas y experimentales, la relación entre la secreción de LH y de FSH puede variar considerablemente. Además de la GnRH, parece que otras influencias moduladoras pueden actuar también sobre las células productoras de gonadotropinas y alterar a su vez la relación LH/FSH. Entre estos moduladores probablemente se encuentran los esteroides gonadales circulantes. La LH estimula la síntesis y la secreción de esteroides gonadales por las células de Leydig, de los cuales la principal es la testosterona, así como la maduración y diferenciación de éstas. La FSH parece facilitar esta capacidad de respuesta ayudando en el desarrollo de receptores para la LH en las células de Leydig. La LH y la FSH se fijan en receptores específicos ubicados en las membranas de las células de Leydig y Sertoli, respectivamente, allí estimulan a la adenilciclase, lo que trae aparejado un aumento de la acumulación intracelular de AMP cíclico. Este, a su vez activa en forma específica a la fosfocinasa citoplasmática que aumenta la fosforilación de varias proteínas⁹.

La FSH se ha considerado tradicionalmente como la hormona que controla la espermatogénesis, pero por sí sola es incapaz de iniciar el proceso y mantenerlo. Actualmente se cree que tanto la FSH como la LH y la testosterona se requieren en conjunto para que se produzca una espermatogénesis normal y completa en el hombre. Se ha propuesto que la interacción de FSH con las células de Sertoli además de producir AMP cíclico, sintetiza una proteína ligadora de andrógenos (ABP). La ABP es secretada al lumen de los túbulos seminíferos. La testosterona producida por las células de Leydig pasa a las células de Sertoli por transporte activo o difusión facilitada y ahí se enlaza a la ABP. La proteína ligadora provee un mecanismo para el secuestro de testosterona que permita la maduración de espermatoцитos, además permite la

acumulación de andrógenos dentro de las células de Sertoli, que pueden ser liberados al lumen de los túbulos seminíferos. Dentro del lumen la ABP transporta a la testosterona hacia el epidídimo, donde el espermatozoide madura desarrollando el potencial necesario para la motilidad y fertilización¹⁰. (Figura 3). La célula de Sertoli también metaboliza glucosa a lactato que es aprovechado en la espermatogénesis y secreta además albúmina, transferrina, activador de plasminógeno, hormona antimulleriana e inhibina, hormona que suprime la FSH⁶.

El sistema hipotálamo-hipófisis-testicular se regula a través de mecanismos de retroalimentación que operan a distintos niveles. Las gonadotropinas se regulan por medio de las secreciones testiculares. La testosterona tiene un efecto de retroalimentación negativa sobre la secreción de LH. Es probable que sólo la parte de la testosterona circulante que no está ligada a la globulina plasmática transportadora de hormonas sexuales (SHBG) participe en esta regulación. La supresión de LH mediada por la testosterona puede deberse a una combinación de efectos: uno directo debido a la propia testosterona, y otro indirecto que seguiría a la conversión intracelular de la testosterona en dihidrotestosterona o estradiol. El estradiol es un inhibidor muy potente de la secreción de LH y de FSH. Además la inhibina que es una hormona polipeptídica producida por las células de Sertoli inhibe la secreción hipofisaria de FSH y altera, asimismo, la respuesta hipofisaria a la GnRH. El control de retroalimentación negativo a partir del testículo parece actuar también a nivel hipotalámico. En el hipotálamo existen receptores de alta afinidad con la testosterona, la dihidrotestosterona y el estradiol⁹.

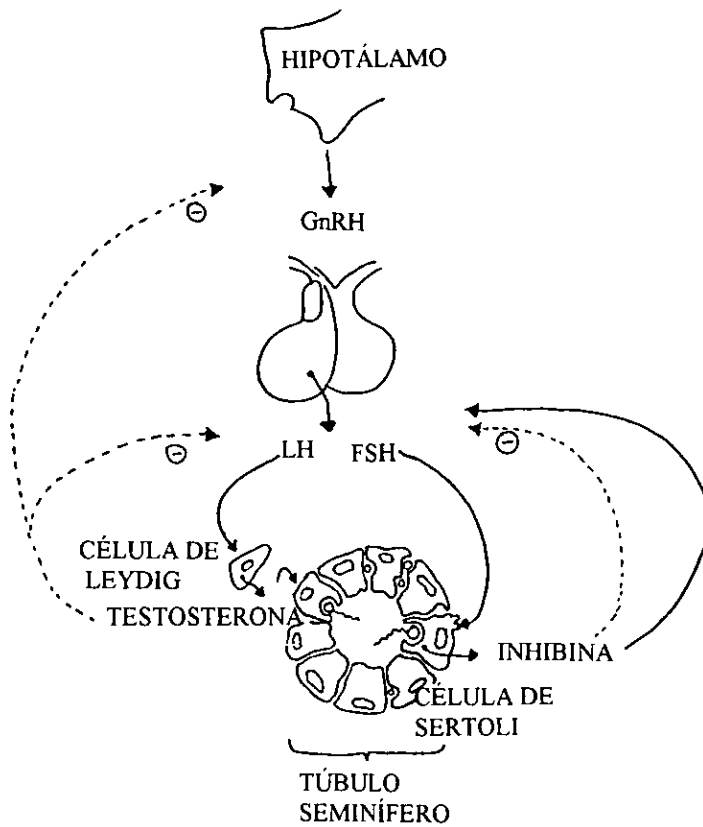


Figura 3.- Modelo de acción de FSH y LH sobre las células de Sertoli y de Leydig

Los cambios relacionados a la edad en el eje hipotálamo-hipófisis-testículo ocurren gradualmente y muestran una variedad considerable entre los individuos⁶. En 1958, Hollander y Hollander informaron una disminución de la concentración de testosterona en la vena espermática de los hombres de edad avanzada. Sin embargo, Kent y Acone fueron los primeros en informar una reducción significativa en el grado de producción de testosterona. La producción disminuida parece ser la consecuencia de un incremento en la aromatización de los andrógenos y de la actividad de la globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG) que da como resultado una disminución en la fracción de la testosterona libre. La disminución de la concentración de testosterona libre asociada a la edad es más importante que la disminución de la testosterona total. Esta disminución en los niveles de testosterona muestra grandes variaciones interindividuales y algunos octogenarios tienen niveles de testosterona dentro del rango normal de adultos jóvenes¹¹. Algunos investigadores se han preguntado si la disminución asociada a la edad en los niveles de testosterona plasmática es consecuencia del proceso de envejecimiento por sí mismo, o es consecuencia del proceso de salud-enfermedad¹²⁻¹⁶. Sin embargo la disminución en los niveles de testosterona libre también se ha observado en hombres de edad avanzada perfectamente sanos¹⁷⁻¹⁸, pero debe comprenderse que desde el nacimiento hasta la muerte el organismo y sus funciones fisiológicas están en interacción constante con el ambiente, y que éste puede dar influencias positivas (estimulantes) o adversas (supresoras). La secuela de enfermedades crónicas asociadas a la vejez como las cardiovasculares, pulmonares, hepáticas y reumatológicas, tienen efectos negativos sobre los niveles de testosterona y bajo estas circunstancias, los niveles de testosterona disminuyen más rápidamente que en personas perfectamente sanas¹¹.

Se ha admitido que la disminución en los niveles de testosterona durante el envejecimiento tiene un origen testicular primario. Esto se ve apoyado por la disminución de las células de Leydig¹⁹, deterioro de la perfusión testicular y de la biosíntesis esteroidea. El incremento de la LH y la FSH en hombres de edad avanzada²⁰ también es consistente con una lesión testicular primaria, ya que hay ausencia de normalización de los niveles de testosterona libre, a pesar de una reserva secretoria adecuada de los gonadotropos y de las células de Leydig. Sin embargo hay evidencia de alteraciones en el hipotálamo y la hipófisis, por la pérdida del ritmo circadiano de los niveles de testosterona

plasmática²¹, la disminución de la frecuencia de los pulsos de amplitud larga, la respuesta disminuida o ausente de LH a los antiopioides y antiestrógenos y una sensibilidad incrementada de los gonadotropos a la retroalimentación por las hormonas sexuales, lo que indica un desajuste en la secreción de gonadotropinas²². Por lo tanto puede decirse que el hipogonadismo relativo asociado a la edad tiene un origen central (hipotálamo-hipófisis) y periférico (gonadal).

Aunque la fertilidad de los hombres de edad avanzada persiste, hay un deterioro en la calidad espermática caracterizada por una disminución de la motilidad y algunas alteraciones en la morfología de los espermatozoides¹⁶. También la espermatogénesis disminuye, se ha demostrado que la producción espermática en hombres de 50 a 80 años disminuye debido a un decremento en el número de células de Sertoli y a un deterioro en su función, evidenciada por el incremento de los niveles de FSH y la disminución de los niveles de inhibina²³. La disminución progresiva de la función testicular junto con los signos clínicos de disminución de la virilidad, tales como disminución del vello púbico, de la fuerza y masa muscular, de la libido, de la potencia, y con los signos de distonia neurovegetativa, nerviosismo e insomnio, pueden ser considerados como el equivalente masculino de la menopausia, y es denominado andropausia o climaterio masculino¹¹.

2.2 Eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal

Las suprarrenales son dos glándulas situadas sobre los riñones. Se dividen en dos zonas: exterior o corteza e interior o médula. La corteza secreta cuatro grupos principales de hormonas: **1)** glucocorticoides, **2)** mineralocorticoides, **3)** andrógenos y **4)** estrógenos. La médula suprarrenal secreta catecolaminas, en particular adrenalina y noradrenalina. Para la síntesis de los corticosteroides suprarrenales existen varias etapas bioquímicas las cuales empiezan con el colesterol, y se requieren varias enzimas clave para la conversión de los precursores químicos, a los esteroides activos finales⁷.

La secreción de esteroides suprarrenales la controla la hipófisis mediante la secreción de la hormona adrenocorticotrópica (ACTH), hormona peptídica de 39 aminoácidos. Esta hormona controla la secreción del cortisol, modelo de los glucocorticoides. El cortisol se secreta de forma intermitente, circula en la sangre ligado primordialmente a la globulina plasmática fijadora de corticoides (CBG), la cual se sintetiza en el hígado. Su mecanismo de acción es mediante su unión a un receptor localizado en el núcleo de las células blanco; después se realiza la transformación del receptor y el complejo esteroide-receptor emigra al núcleo, donde se une a un receptor cromatínico; estimulando el ácido ribonucleico (RNA) y la síntesis proteica. Una de las funciones más importantes del cortisol es el control de la secreción de ACTH por la adenohipófisis, que se lleva cabo por un mecanismo de retroalimentación negativa. Otras de sus funciones están relacionadas con el mantenimiento de la presión arterial normal, regulación del equilibrio hidroelectrolítico, la función muscular normal, el metabolismo proteico, la distribución de la grasa corporal, y el metabolismo de la glucosa, además de su acción sobre el sistema hematopoyético, el tejido linfático y el sistema inmunológico⁷.

La producción de andrógenos suprarrenales también se regula por ACTH. Estos andrógenos son la androstendiona y la dehidroepiandrosterona (DHEA). La DHEA se transforma en su sulfato (DHEA-S) por una sulfocinasa reversible de origen suprarrenal. La actividad biológica directa de los andrógenos suprarrenales es mínima, y funcionan básicamente como

precursores para la conversión periférica a las hormonas con actividad androgénica: la testosterona y la dihidrotestosterona. De este modo, la DHEA-S secretada por las suprarrenales experimenta conversión limitada a DHEA; esta última es transformada en sitios periféricos en androstendiona, el precursor inmediato de los andrógenos activos²⁴.

Durante el envejecimiento parece ocurrir una disminución de la sensibilidad del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal a la retroalimentación negativa de los glucocorticoides. Los factores vasculares relacionados a la edad que afectan la penetración de cortisol a través de la barrera hemato-encefálica podrían estar involucrados con el componente de alta sensibilidad de la regulación de retroalimentación del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal²⁵. Se ha demostrado que en las personas de edad avanzada comparadas con personas jóvenes, se encuentran niveles elevados de ACTH y cortisol en las tardes y en las noches, lo que puede ser la expresión de una sensibilidad disminuida del sistema hipotálamo-hipófisis a la retroalimentación esteroidea²⁶.

Los cambios del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal relacionados a la edad se originan por diversos mecanismos, pueden presentarse por el deterioro de las respuestas adaptativas a los cambios ambientales, a las condiciones estresantes, por la ocurrencia de cambios metabólicos (hiperglicemia, hiperlipidemia, osteoporosis, etc.) y por un desajuste inmunológico que se presentan en los hombres de edad avanzada²⁶.

Por otra parte a largo plazo el nivel sérico de DHEA-S experimenta cambios espectaculares y, en gran parte, de origen desconocido desde la vida fetal y neonatal hasta la vida adulta. En el feto, los niveles de DHEA-S son elevados en el momento en que la llamada zona fetal de la corteza suprarrenal es sumamente grande. No obstante, después del nacimiento, la zona fetal involuciona rápidamente y el nivel sérico de DHEA-S disminuye con la misma rapidez hasta niveles imperceptibles, permaneciendo así durante la infancia hasta la adrenarquía, aproximadamente a los ocho años de edad. Posteriormente, el nivel de andrógenos suprarrenales aumenta rápidamente hasta llegar a un nivel máximo a principios de la vida fértil, entre los 20 y 25 años, antes de disminuir una vez más a un 10-20% de su nivel máximo,

aproximadamente entre los 70 y 80 años. Estos períodos de cambio se conocen como adrenarquia y adrenopausia respectivamente²⁷. La adrenopausia se asocia a una respuesta disminuida de la DHEA a la estimulación adrenal de ACTH⁶ y a una involución de la zona reticular suprarrenal (el control a largo plazo de los niveles de andrógenos suprarrenales es regulado por cambios en el volumen de esta zona)²⁷. Estudios en animales sugieren que la DHEA confiere efectos benéficos en la diabetes, obesidad, aterosclerosis, carcinogénesis y respuestas inmunes²⁸. Datos epidemiológicos en humanos sugieren una correlación inversa entre los niveles de DHEA-S y cáncer de mama²⁹, inmunocompetencia³⁰ y riesgo cardiovascular³¹⁻³³.

2.3 Eje somatotrópico-insulino-nutricional

La hormona del crecimiento (GH) llamada también somatotropina es un péptido de 191 aminoácidos que se sintetiza y secreta por células somatotropas de la adenohipófisis. La secreción de GH está controlada por dos hormonas hipotalámicas: la hormona liberadora de GH (GHRH) y la somatostatina (hormona inhibidora de la hormona del crecimiento). Estas hormonas hipotalámicas están reguladas por factores nerviosos, metabólicos y hormonales^{7,24}.

La función primaria de la hormona del crecimiento es estimular el crecimiento lineal. Sus efectos metabólicos básicos permiten que se alcance el resultado señalado, aunque gran parte de la acción estimulante del crecimiento no es directa, está mediada por las somatomedinas o factores de crecimiento semejantes a la insulina (IGF-I e IGF-II), péptidos pequeños producidos en el hígado²⁴.

La hormona del crecimiento, por medio de las somatomedinas, aumenta la síntesis proteica al estimular la captación de aminoácidos y acelerar directamente la transcripción y traducción de RNAm. Además, la GH tiende a disminuir el catabolismo proteico por medio de la movilización de grasas que actúan como una fuente más eficaz de combustible; provoca la liberación de ácidos grasos a partir de tejido adiposo, y estimula su conversión a acetil-CoA, compuesto a partir del cual libera energía. Este efecto de ahorro proteico puede constituir el mecanismo de mayor importancia por el cual la GH estimula el crecimiento y desarrollo²⁴. El crecimiento cambia a través de la edad, el índice mayor de crecimiento se presenta en el feto y el índice mayor de crecimiento posnatal se presenta justo después del nacimiento, seguido de un índice de crecimiento más lento a la mitad de la infancia. Después surge un incremento extraordinario de la estatura, conocido como aceleración del crecimiento, en la pubertad, que constituye una segunda fase máxima en la velocidad de crecimiento. Después hay una disminución final hasta que se fusionan las epífisis y termina el crecimiento²⁴.

El envejecimiento en el hombre se asocia a una disminución de la fuerza y masa muscular, así como a una disminución de la secreción espontánea diaria de GH³⁴⁻³⁷, y de los niveles plasmáticos del factor de crecimiento insulinoide I (IGF-I)³⁸⁻³⁹, proceso conocido como somatopausia, sugiriéndose que la disminución de GH y de IGF-I puede contribuir a los cambios de la composición corporal relacionados a la edad⁴⁰. El tratamiento de hombres de edad avanzada con GH humana incrementa los niveles plasmáticos de IGF-I, promueve la retención de nitrógeno, y disminuye el porcentaje de grasa corporal⁴¹⁻⁴⁴, aunque el exceso de GH puede causar intolerancia a la glucosa, hipertensión y retención de fluidos⁴⁵⁻⁴⁶.

En lo que respecta al metabolismo de carbohidratos en el envejecimiento, se ha observado que hay un incremento mínimo de los niveles de glucosa sanguínea, sin embargo la tolerancia a la glucosa disminuye progresivamente con la edad: 2 horas después de una carga oral de glucosa en individuos sanos se presentan niveles de glucosa plasmática aumentada de 9 a 10 mg/dL por década. Las poblaciones estudiadas han mostrado una mayor prevalencia de intolerancia a la glucosa y de diabetes mellitus con el envejecimiento⁶.

La disminución de la tolerancia a la glucosa en individuos viejos se asocia a un incremento de los niveles de insulina plasmática que son un reflejo del desarrollo de resistencia a la insulina. El número de receptores de insulina parece no estar alterado durante el envejecimiento, sugiriendo que el defecto de la sensibilidad de insulina se presenta a nivel postreceptor. De cualquier manera, hay evidencia de que hay un defecto de la secreción de insulina en el envejecimiento. Otros factores que contribuyen a la intolerancia a la glucosa asociada al envejecimiento, incluyen la obesidad, las dietas bajas en carbohidratos y altas en grasas, efecto de enfermedades agudas y crónicas, la administración de medicamentos y la inactividad física⁶. Las implicaciones clínicas de la intolerancia a la glucosa relacionadas al envejecimiento en la ausencia de diabetes, no está clara. Sin embargo es importante porque en personas de edad avanzada se asocia con un riesgo incrementado de enfermedad arterial coronaria⁴⁷.

2.4 Prolactina

La prolactina (PRL) es una hormona polipeptídica de 198 aminoácidos sintetizada y secretada por las células lactotropas de la adenohipófisis. El efecto principal de la prolactina es estimular la lactancia en el puerperio. Al parecer la PRL no tiene importancia fisiológica en la regulación de la función gonadal, aunque la hiperprolactinemia en el varón es causa de hipogonadismo. No se han precisado los mecanismos exactos por los que la PRL inhibe la función gonadal, pero el principal, al parecer, es por alteración del control hipotalámico-hipofisario, en la secreción de gonadotropinas. La PRL influye también en los patrones de conducta de numerosas especies animales. En el hombre la hiperprolactinemia se relaciona con la ansiedad y depresión²⁴.

La secreción hipofisaria de prolactina está bajo el control inhibitorio de un factor inhibidor de la prolactina. Además, la dopamina, que ejerce un efecto estimulador sobre la secreción de gonadotropinas, inhibe la secreción de prolactina. La serotonina estimula la liberación de prolactina⁹.

Los resultados de los estudios realizados en el hombre de la prolactina en relación a la edad son contradictorios. Davidson *et al*⁴⁸ y Deslypere y Vermeulen⁴⁹, no encontraron correlación de los niveles de prolactina con la edad, mientras que Vekemans y Robyn⁵⁰ informaron un ligero aumento de la prolactina en individuos viejos. Por el contrario otros investigadores como Gray *et al* encontraron una disminución de los niveles de prolactina⁵¹.

Como se señaló anteriormente, existen contradicciones en varios estudios de los cambios hormonales que se presentan a través de la edad y éstas pueden atribuirse a las diferentes poblaciones en estudio ya que el proceso de envejecimiento es único para cada individuo y depende de numerosos factores como el género, los antecedentes étnicos, culturales, la ubicación geográfica, la familia, el medio ambiente, la situación económica y el estilo de vida⁵². Por lo que es importante determinar estos cambios en diversas poblaciones, como la latinoamericana, ya que la mayoría de los estudios se han realizado en poblaciones norteamericanas. Además es importante conocer los cambios hormonales que se presentan en el hombre a diferentes edades para entender mejor los mecanismos fisiopatológicos del envejecimiento y poder relacionarlos para implementar medidas apropiadas como una buena dieta y ejercicio que logren una vitalidad física e intelectual por un largo periodo y de esta manera se tenga un envejecimiento saludable. El envejecimiento saludable reviste gran importancia al ser el grupo de los adultos mayores el que se está convirtiendo en uno de los segmentos de la población que crece más rápido en todos los países del mundo.

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

No se conocen con exactitud cuales son los principales cambios endocrinos durante el proceso de envejecimiento del hombre siendo importante determinar las modificaciones que presenta el eje hipotálamo-hipófisis-testículo, el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal, el eje somatotrópico-insulino-nutricional y la prolactina. Por tal motivo se formuló la siguiente pregunta ¿Cuáles son los cambios en los niveles séricos de las hormonas involucradas en los ejes hipotálamo-adenohipófisis e insulina durante el proceso de envejecimiento del hombre?

4. HIPÓTESIS

Tomando en cuenta las inconsistencias teoricas reportadas respecto a los cambios endocrinos que se presentan durante el proceso de envejecimiento del hombre, suponemos que solo los ejes hipotálamo-hipófisis-testículo, hipotálamo-hipófisis-suprarrenal y somatotrópico-insulino-nutricional presentarán disminuciones estadísticamente significativas conforme aumenta la edad.

5. OBJETIVOS

Objetivo general:

-Evaluar los cambios hormonales en relación a la edad del eje hipotálamo-adenohipófisis e insulina.

Objetivos específicos:

- Cuantificar los niveles séricos de las hormonas del eje hipotálamo-hipófisis-testículo
- Cuantificar los niveles séricos de las hormonas del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal
- Cuantificar los niveles séricos de las hormonas del eje somatotrópico-insulino-nutricional y la prolactina en hombres de diferentes grupos de edad.

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

No se conocen con exactitud cuales son los principales cambios endocrinos durante el proceso de envejecimiento del hombre siendo importante determinar las modificaciones que presenta el eje hipotálamo-hipófisis-testículo, el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal, el eje somatotrópico-insulino-nutricional y la prolactina. Por tal motivo se formuló la siguiente pregunta ¿Cuáles son los cambios en los niveles séricos de las hormonas involucradas en los ejes hipotálamo-adenohipófisis e insulina durante el proceso de envejecimiento del hombre?

4. HIPÓTESIS

Tomando en cuenta las inconsistencias teoricas reportadas respecto a los cambios endocrinos que se presentan durante el proceso de envejecimiento del hombre, suponemos que solo los ejes hipotálamo-hipófisis-testículo, hipotálamo-hipófisis-suprarrenal y somatotrópico-insulino-nutricional presentarán disminuciones estadísticamente significativas conforme aumenta la edad.

5. OBJETIVOS

Objetivo general:

-Evaluar los cambios hormonales en relación a la edad del eje hipotálamo-adenohipófisis e insulina.

Objetivos específicos:

- Cuantificar los niveles séricos de las hormonas del eje hipotálamo-hipófisis-testículo
- Cuantificar los niveles séricos de las hormonas del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal
- Cuantificar los niveles séricos de las hormonas del eje somatotrópico-insulino-nutricional y la prolactina en hombres de diferentes grupos de edad.

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

No se conocen con exactitud cuales son los principales cambios endocrinos durante el proceso de envejecimiento del hombre siendo importante determinar las modificaciones que presenta el eje hipotálamo-hipófisis-testículo, el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal, el eje somatotrópico-insulino-nutricional y la prolactina. Por tal motivo se formuló la siguiente pregunta ¿Cuáles son los cambios en los niveles séricos de las hormonas involucradas en los ejes hipotálamo-adenohipófisis e insulina durante el proceso de envejecimiento del hombre?

4. HIPÓTESIS

Tomando en cuenta las inconsistencias teoricas reportadas respecto a los cambios endocrinos que se presentan durante el proceso de envejecimiento del hombre, suponemos que solo los ejes hipotálamo-hipófisis-testículo, hipotálamo-hipófisis-suprarrenal y somatotrópico-insulino-nutricional presentarán disminuciones estadísticamente significativas conforme aumenta la edad.

5. OBJETIVOS

Objetivo general:

-Evaluar los cambios hormonales en relación a la edad del eje hipotálamo-adenohipófisis e insulina.

Objetivos específicos:

-Cuantificar los niveles séricos de las hormonas del eje hipotálamo-hipófisis-testículo

-Cuantificar los niveles séricos de las hormonas del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal

-Cuantificar los niveles séricos de las hormonas del eje somatotrópico-insulino-nutricional y la prolactina en hombres de diferentes grupos de edad.

6. MATERIAL Y METODOS

6.1. Tipo de estudio

Se realizó un estudio comparativo transversal.

6.2 Universo

Hombres de 20 a 70 años de edad.

6.3 Muestra

Se seleccionaron 120 hombres entre 20 y 70 años de edad que asistieron a la consulta externa del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI y a la clínica de atención de primer nivel UMAI de la FES Zaragoza del mes de julio de 1998 al mes de febrero de 1999. Los sujetos fueron clasificados en tres grupos en función de la edad: de 20 a 44 años, de 45 a 59 y de 60 a 70 años (40 hombres por grupo).

-Criterios de inclusión: Hombres de 20 a 70 años de edad, clínicamente sanos.

-Criterios de no inclusión: Hombres con enfermedades crónico-degenerativas y/o bajo tratamiento con medicamentos que afecten la función endocrina.

6.4 Variables

Dependientes: Niveles en circulación de LH, FSH, testosterona, estradiol, SHBG, ACTH, cortisol, DHEA-S, GH, IGF-I, insulina y PRL.

Independiente: Edad.

-Definición conceptual de LH: Hormona glucoproteínica secretada por la adenohipófisis que estimula en el hombre la producción de testosterona y en la mujer la producción de estrógenos y progesterona.

-Nivel de medición: Menor de 25 mUI/mL.

-Definición conceptual de FSH: Hormona glucoproteínica secretada por la adenohipófisis que estimula el desarrollo folicular en la mujer y la espermatogénesis en el varón.

-Nivel de medición: Menor de 20 mUI/mL.

-Definición conceptual de testosterona: Hormona esteroidea secretada por las células de Leydig que produce la diferenciación embrionaria de los genitales externos e internos del varón y el desarrollo sexual secundario del varón durante la pubertad.

-Nivel de medición: 3-10 ng/mL.

-Definición conceptual de estradiol: Hormona esteroidea secretada principalmente por los folículos ováricos, cuerpo luteo y placenta en la mujer y por los testículos en el hombre.

-Nivel de medición: 15-50 pg/mL.

-Definición conceptual de SHBG: Glucoproteína sérica que se enlaza a las hormonas sexuales con gran especificidad.

-Nivel de medición: 10-55 mUI/mL.

-Definición conceptual de ACTH: Hormona proteínica secretada por la adenohipófisis que estimula el crecimiento suprarrenal y la secreción de cortisol.

-Nivel de medición: 5-50 pg/mL.

-Definición conceptual de cortisol: Hormona esteroidea secretada por la corteza suprarrenal que controla la secreción de ACTH.

-Nivel de medición: 70-220 ng/mL.

-Definición conceptual de DHEA-S: Hormona esteroidea secretada por la corteza suprarrenal que se metaboliza a hormonas con actividad androgénica.

-Nivel de medición:

Adulto (17-50 años): 281-606 ug/dL

Adulto (> 50 años): 117-342 ug/dL.

-Definición conceptual de GH: Hormona proteínica secretada por la adenohipófisis que estimula la síntesis de proteínas, la lipólisis y favorece la hiperglucemia.

-Nivel de medición: 1.5-7.0 ng/mL.

-Definición conceptual de IGF-I: Péptido sintetizado en el hígado por acción de la GH con acciones mitógenas y endocrinas.

-Nivel de medición:

Adulto (30-50 años): 100-500 ng/mL.

Adulto (> 50 años): 78-258 ng/mL.

-Definición conceptual de insulina: Hormona proteínica secretada por las células beta del páncreas cuya función es promover la síntesis de carbohidratos, proteínas, lípidos y ácidos nucleicos.

-Nivel de medición: 4-25 uU/mL.

-Definición conceptual de prolactina: Hormona proteínica secretada por la adenohipófisis cuya función principal es iniciar y conservar la lactancia.

-Nivel de medición: Menor de 15 ng/mL.

-Definición conceptual de edad: Tiempo que una persona ha vivido.

-Categorías: 20 a 44 años

45 a 59 años

60 a 70 años.

6.5 Muestras de sangre y preparación

En un horario de 7 a 8 de la mañana se tomaron 20 ml de sangre venosa a los sujetos en estudio, quienes tenían un ayuno de 10 a 12 horas y luego de un reposo de 10 a 15 minutos. Las muestras de sangre se dejaron coagular a temperatura ambiente, separando los sueros por centrifugación a 4°C a una velocidad de 1,500 rpm durante 5 minutos. Los sueros fueron alicuotados y congelados de inmediato a -35°C, hasta el momento de realizar las determinaciones hormonales. En el caso de la ACTH se utilizó una muestra de plasma para el ensayo, para lo cual, parte de la sangre se colectó en un tubo con EDTA. El plasma obtenido fue sometido a la medición de ACTH el mismo día de la toma de la muestra. (Diagrama 1).

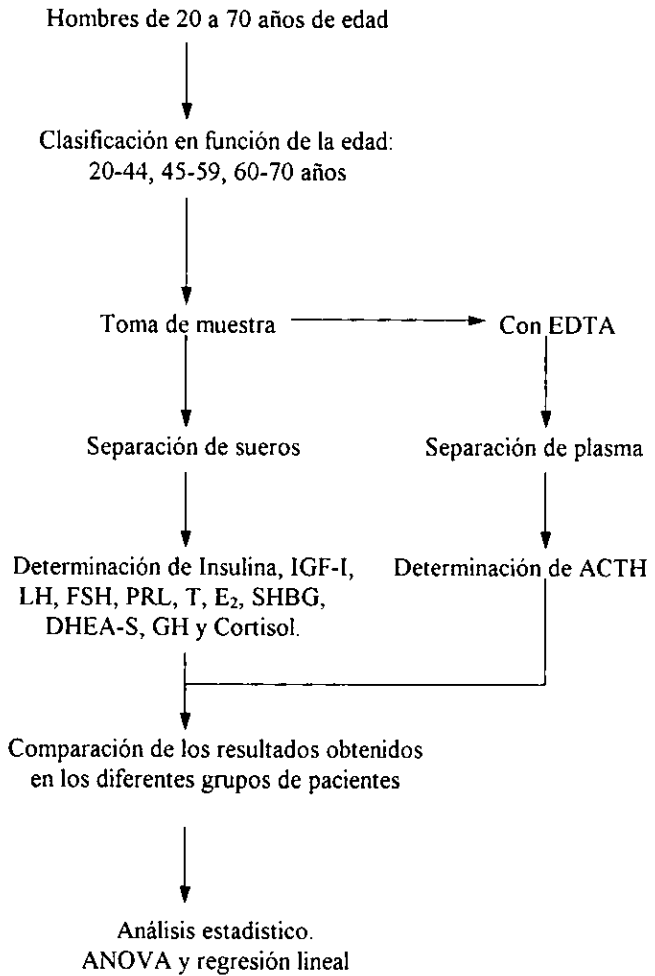


Diagrama 1.- Metodología del estudio hormonal del envejecimiento en el hombre

6.6 Técnicas analíticas

6.6.1 Quimioluminiscencia (QLA)

La cuantificación de LH, FSH, PRL, Testosterona, GH, ACTH, Cortisol y DHEA-S se realizó en el analizador automatizado para inmunoensayos enzimáticos con detección por quimioluminiscencia Mca IMMULITE de DIAGNOSTIC PRODUCTS CORPORATION (Los Angeles, U. S. A.), utilizando estuches comerciales para inmunoensayos automatizados por quimioluminiscencia de DIAGNOSTIC PRODUCTS CORPORATION.

La quimioluminiscencia es el fenómeno en el cual se obtiene energía luminosa a partir de una reacción química. En las determinaciones realizadas se llevó a cabo ésta reacción entre la enzima fosfatasa alcalina y el sustrato Dioxetano- PO_4 , sustancia orgánica con características luminiscentes cuando se encuentra en un estado electrónicamente excitado (Figura 4)⁵³. En el equipo utilizado se relacionan las unidades relativas de luz obtenidas en cada determinación, a la concentración de los estándares hormonales para la generación de una curva de calibración. La curva de calibración almacenada en la memoria del instrumento se verifica cada día mediante dos ajustadores para cada hormona, uno de alta concentración y otro de baja concentración.

Las determinaciones por quimioluminiscencia pueden ser inmunométricas o competitivas. Son inmunométricas cuando reacciona la hormona a medir con su anticuerpo correspondiente que está unido a una fase sólida y se agrega después un segundo anticuerpo dirigido contra la hormona, marcado con la fosfatasa alcalina. Posteriormente se adiciona el Dioxetano- PO_4 , sustrato que es degradado por la enzima desfosforilándolo a un anión inestable que emite fotones. La cantidad de luz emitida es directamente proporcional a la cantidad de hormona presente en la muestra. Las hormonas que se determinaron por este tipo de análisis fueron LH, FSH, PRL, GH y ACTH.

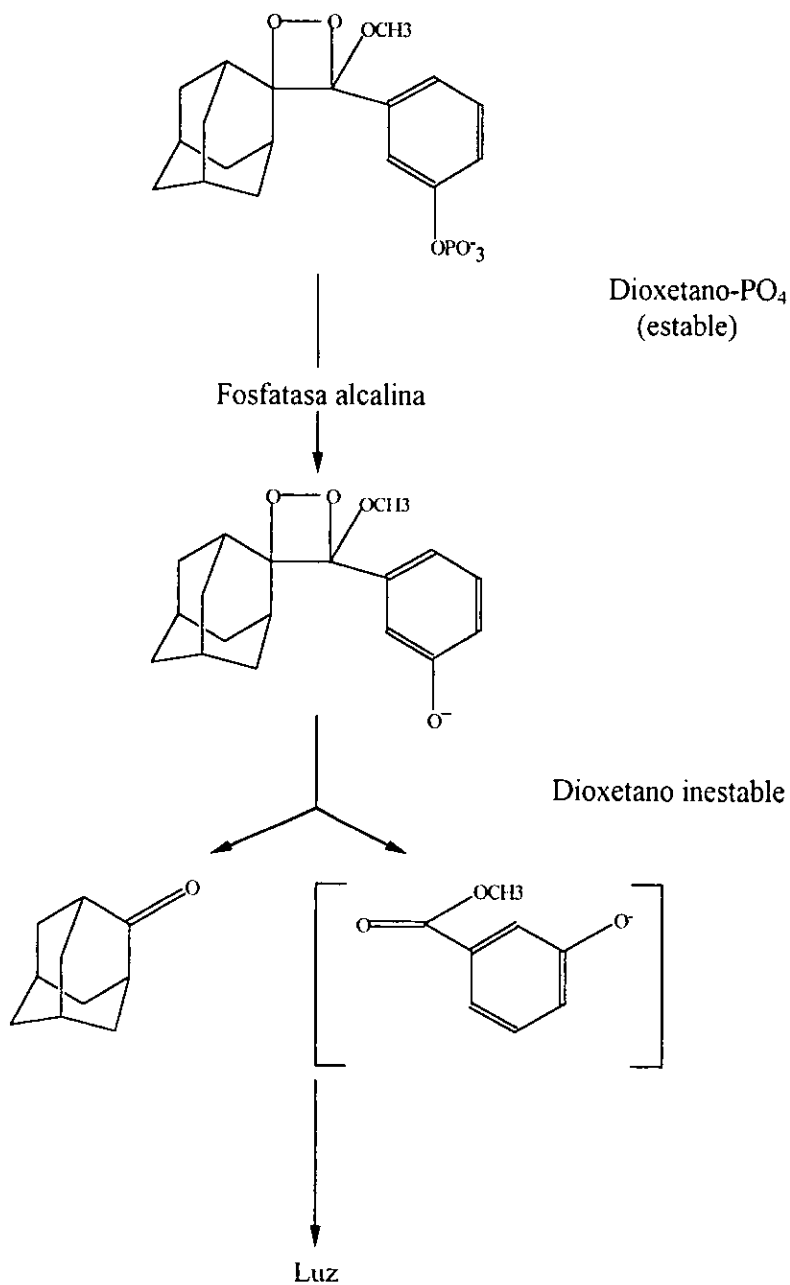


Figura 4.- Degradación del Dioxetano- PO_4 por la fosfatasa alcalina

El inmunoensayo de tipo competitivo se lleva a cabo entre la hormona a medir que compete con una hormona marcada con fosfatasa alcalina por los sitios de fijación del anticuerpo correspondiente; después al agregar el Dioxetano-PO₄ se lleva a cabo la degradación del mismo emitiendo luz. La cantidad de luz emitida es inversamente proporcional a la cantidad de hormona a medir. Las hormonas analizadas por esta técnica fueron Cortisol, Testosterona y DHEA-S.

Para cada determinación se siguieron las condiciones de control de calidad del laboratorio. La precisión se determinó por el coeficiente de variación inter e intraensayo y la sensibilidad por el límite de detección (Tabla 2).

	Sensibilidad	Precisión	
	Límite de detección	CV intraensayo	CV interensayo
LH	0.7 mIU/mL	5.7%	9.6%
FSH	0.1 mIU/mL	6.4%	7.5%
PRL	0.5 ng/mL	6.2%	8.5%
Testosterona	10 ng/dL	7.4%	9.7%
GH	0.03 ng/mL	5.9%	5.8%
ACTH	9 pg/mL	5.6%	7.7%
Cortisol	0.2 µg/dL	7.6%	10.1%
DHEA-S	2 µg/dL	8.2%	12%

Tabla 2.- Control de calidad de las determinaciones por QLA

6.6.2 Radioinmunoanálisis (RIA)

La cuantificación de estradiol, insulina y SHBG se realizó por Radioinmunoanálisis. El estradiol se determinó por **RIA** de fase sólida utilizando estuches comerciales de DIAGNOSTIC PRODUCTS CORPORATION (Los Angeles, U. S. A.). La insulina y la SHBG se determinaron por **RIA** de doble anticuerpo con estuches comerciales de INSI-PR de CIS BIO INTERNATIONAL (Cedex, Francia), y de DIAGNOSTIC SYSTEMS LABORATORIES (Texas, U.S.A.) respectivamente.

El Radioinmunoanálisis **RIA**, fue desarrollado por Solomon A. Berson y Rosalyn S. Yallow en 1959 para detectar y cuantificar la insulina humana, utilizando anticuerpos humanos antiinsulina⁵⁴. Este descubrimiento fue muy importante por la aplicación de los anticuerpos a un nuevo método de análisis. Simultáneamente, Ekins desarrolló un análisis para hormona tiroidea humana mediante el uso de globulina transportadora de hormonas de la tiroides (TBG), aislada de un paciente con niveles altos de esta proteína captadora⁵⁵. El principio básico de éste análisis es desarrollar un anticuerpo muy específico contra la hormona que se va a medir, de manera que al mezclar una pequeña cantidad de este anticuerpo con el líquido que contiene la hormona por medir y una cantidad apropiada de la misma hormona marcada con un isótopo radiactivo como el I^{125} , la hormona natural que esta en el líquido por investigar y la hormona radiactiva compiten por los sitios de fijación del anticuerpo. Sin embargo, debe satisfacerse una condición específica: la cantidad de anticuerpo debe ser lo suficientemente pequeña para que pueda facilitar la competencia. En este proceso competitivo, la cantidad de anticuerpo que se fija a las hormonas natural y radiactiva, es inversamente proporcional a la concentración de la hormona en el líquido biológico. Una vez que la reacción ha alcanzado el equilibrio, se separa el complejo anticuerpo/hormona del resto de la solución y se mide la radiactividad presente mediante técnicas de recuento radiactivo. Al final del análisis la radiactividad en el tubo es indirectamente proporcional a la concentración de la hormona en la muestra⁵⁶, y se relaciona a la concentración de las muestras por una curva de calibración que se realiza con estándares de concentración conocida. Este tipo de análisis permite además de medir hormonas la cuantificación de medicamentos, marcadores tumorales y la

detección de antígenos bacterianos y virales como hepatitis y SIDA⁵⁵.

El **RIA** de fase sólida se realiza con estuches comerciales en los que el anticuerpo contra la hormona a medir viene adherido a la pared del tubo de medición. En el **RIA** de doble anticuerpo se utiliza un segundo anticuerpo dirigido contra el anticuerpo específico de la hormona a medir, lo que permite la precipitación del complejo hormona-anticuerpo.

En todas las determinaciones por **RIA** se siguieron también las condiciones de control de calidad del laboratorio (Tabla 3).

	Sensibilidad	Precisión	
	Límite de detección	CV intraensayo	CV interensayo
Estradiol	8 pg/mL	5.3%	6.4%
Insulina	3.6 μ U/mL	8.3%	5.7%
SHBG	5 nmol/L	2.6%	3.3%

Tabla 3.- Control de calidad de las determinaciones por **RIA**

6.6.3 Análisis inmunoradiométrico (IRMA)

El IGF-I se determinó por un análisis inmunoradiométrico IRMA utilizando estuches comerciales de DIAGNOSTIC SYSTEMS LABORATORIES (Texas, U.S.A.) para IGF-I total, con la extracción previa de la IGF-I con una mezcla de alcohol ácido.

El Análisis Inmunoradiométrico IRMA, es un ensayo no competitivo en el que el analito a medir es atrapado entre dos anticuerpos. El primer anticuerpo está inmovilizado en la pared del tubo que se utiliza en la medición, y el otro anticuerpo esta marcado con I^{125} . El analito presente en la muestra se enlaza a ámbos anticuerpos formando un complejo tipo “emparedado”. La cantidad de radiactividad obtenida al final del análisis es directamente proporcional a la concentración de la hormona a medir⁵⁷. La radiactividad se relaciona a la concentración de las muestras por medio de una curva de calibración que se realiza con estándares de concentración conocida.

Las características del control de calidad del ensayo de IGF-I se indican en la Tabla 4.

	Sensibilidad	Precisión	
	Límite de detección	CV intraensayo	CV interensayo
IGF-I	0.8 ng/mL	2.6%	4.4%

Tabla 4.- Control de calidad de la determinación por IRMA

6.7 Análisis estadístico

Los datos fueron analizados a través de correlación de Pearson y Análisis de Varianza (ANOVA), para lo cual se utilizó el paquete estadístico SPSS 8.0.

-Fórmula del coeficiente de correlación de Pearson

$$r_{x,y} = \frac{\Sigma xy - \frac{1}{n} (\Sigma x) (\Sigma y)}{(n-1) s_x s_y}$$

donde

Σxy : suma del producto xy

n: tamaño de la muestra

Σx : suma de los valores de x

Σy : suma de los valores de y

s_x : desviación estándar de x

s_y : desviación estándar de y

- Fórmula del análisis de varianza (ANOVA)

$$F = \frac{\text{Media cuadrática entre los grupos}}{\text{Media cuadrática dentro de los grupos}}$$

donde

Media cuadrática entre los grupos = $\frac{\text{suma de cuadrados entre grupos}}{\text{grados de libertad entre grupos}}$

grados de libertad entre grupos = k-1

k = número de grupos

Media cuadrática dentro de los grupos = $\frac{\text{suma de cuadrados intra-grupos}}{\text{grados de libertad intra-grupos}}$

grados de libertad intra-grupos = N-k

N = tamaño de la muestra

7. RESULTADOS

7.1 Eje hipotálamo-hipófisis-testículo

Las hormonas del eje hipotálamo-hipófisis-testículo que presentaron diferencias significativas entre los grupos de edad estudiados se presentan en la Tabla 5.

Los niveles séricos de LH mostraron una tendencia a incrementarse con la edad, aumentando 1.45% por año de los 32 a los 65 años, con diferencias significativas entre el grupo de 20 a 44 años y los del grupo de 45 a 59 años, con una $p < 0.05$, existiendo también una diferencia entre el primer grupo de edad y el tercero de 60 a 70 años con una $p < 0.001$ (Figura 5). Los valores de LH presentaron una correlación positiva con la edad $r = 0.47$ con una $p < 0.01$ (Figura 6).

Los niveles séricos de FSH también mostraron tendencia a incrementarse con la edad, aumentando 1.74% por año de los 32 a los 65 años, con diferencias significativas entre los hombres de 20 a 44 años y los de 45 a 59 y los de 60 a 70 años con una $p < 0.001$ (Figura 7). Los valores de FSH presentaron una correlación positiva con la edad $r = 0.57$ con una $p < 0.01$ (Figura 8).

Los niveles séricos de testosterona mostraron una tendencia a disminuir conforme se incrementa la edad de los hombres, disminuyendo 0.94% al año de los 32 a los 65 años, presentando diferencia significativa los hombres de 20 a 44 años con los de 45 a 59 y los de 60 a 70 años con una $p < 0.001$ (Figura 9). Los niveles de testosterona presentaron correlación negativa con la edad $r = -0.54$ con una $p < 0.01$ (Figura 10).

Los niveles séricos de estradiol mostraron una tendencia a disminuir con la edad, disminuyendo 0.39% al año de los 32 a los 65 años, presentando diferencia significativa entre los hombres de 20 a 44 años con los de 60 a 70 años con una $p < 0.05$ (Figura 11). Los niveles de estradiol presentaron una correlación negativa con la edad $r = -0.3$ con una $p < 0.01$ (Figura 12).

Los niveles séricos de SHBG no presentaron diferencia significativa entre los tres grupos de edad estudiados y la correlación con la edad fue $r = 0.09$.

Hormona	Edad		
	20-44 $\bar{X} \pm DE$	45-59 $\bar{X} \pm DE$	60-70 $\bar{X} \pm DE$
LH mUI/mL	9.86±4.3	12.76±4.41	14.6±4.2
FSH mUI/mL	7.8±4.3	12.3±2.8	12.2±3.9
Testosterona ng/mL	4.7±0.68	4±0.72	3.7±0.58
Estradiol pg/mL	36.3±6.78	33.9±8.2	31.7±7.7

Tabla 5.- Promedio y desviación estándar de las hormonas del eje hipotálamo-hipófisis-testículo que presentaron diferencias significativas.

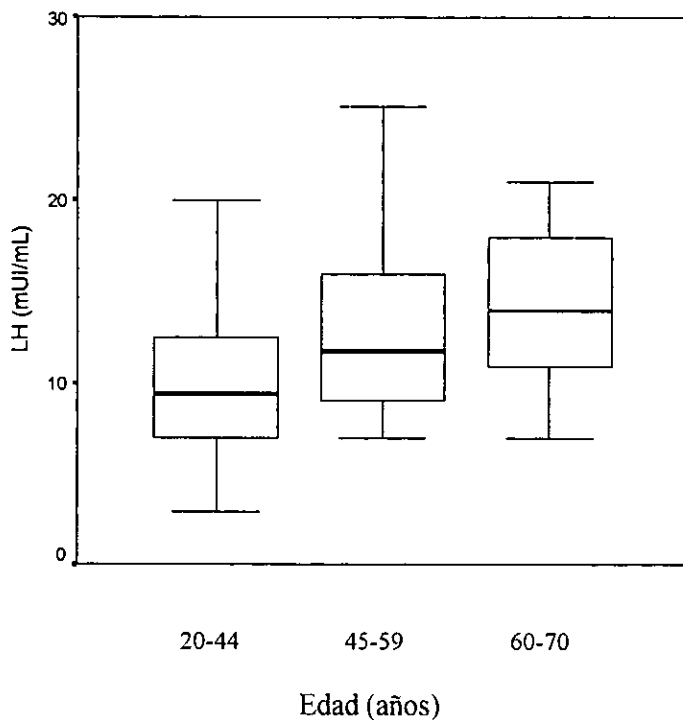


Figura 4.- Concentraciones séricas de LH en hombres de diferentes edades. En la gráfica se representan las medianas de LH en los tres grupos de edad estudiados. Se observa una elevación de los niveles de LH en relación a la edad. La diferencia en los niveles de LH entre los hombres de 20 a 44 años y los de 45 a 59 es significativa con una $p < 0.05$ y la de los hombres de 20 a 44 años con los de 60 a 70 es significativa con una $p < 0.001$.

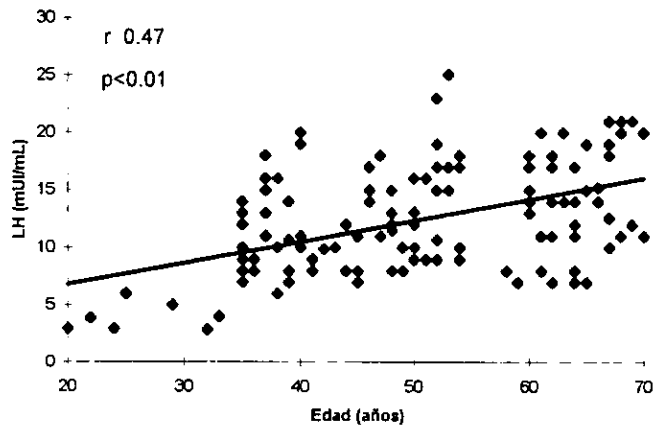


Figura 6.- Correlación de niveles séricos de LH con la edad. Se observa que los niveles de LH presentan una tendencia a incrementarse a través de la edad presentando una correlación positiva con la misma.

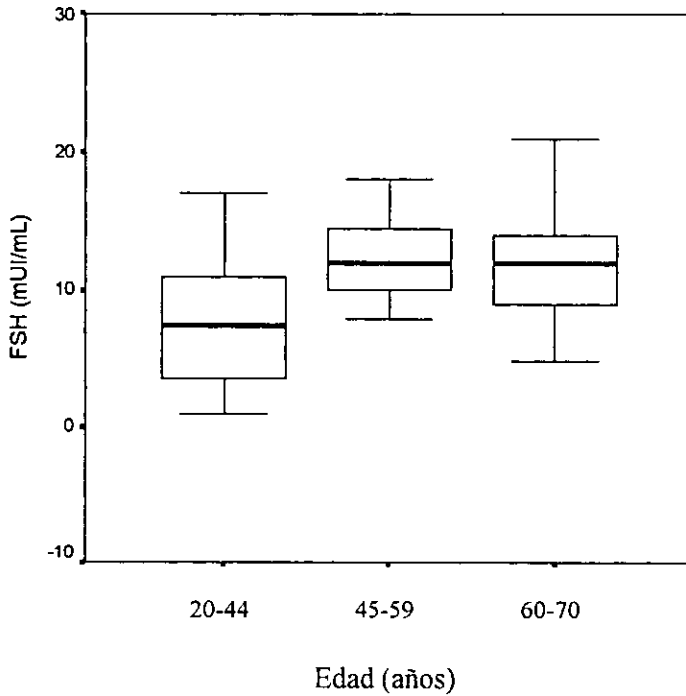


Figura 7.- Concentraciones séricas de FSH en hombres de diferentes edades. Se representan las medianas de FSH en los tres grupos de edad estudiados y se observa un incremento con la edad, presentando diferencia significativa los hombres de 20 a 44 años y lo de 45 a 70 años con una $p < 0.001$.

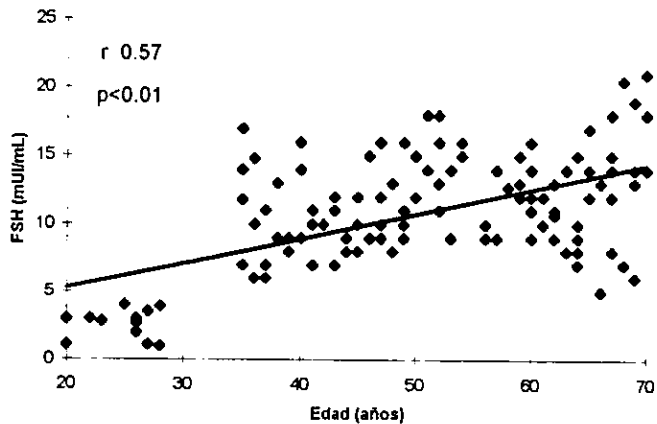


Figura 8.- Correlación de niveles séricos de FSH con la edad. Se observa que los niveles de FSH presentan una tendencia a incrementarse a través de la edad presentando una correlación positiva con la misma.

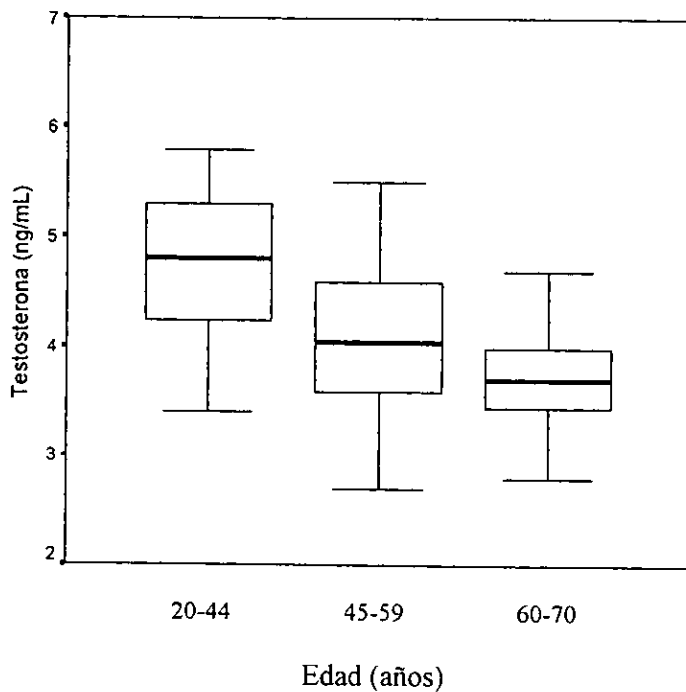


Figura 9.- Concentraciones séricas de testosterona en hombres de diferentes edades. Se representan las medianas y se observa que los niveles de testosterona disminuyen conforme se incrementa la edad, presentando una diferencia significativa los hombres de 20 a 44 años con lo de 45 a 70 con una $p < 0.001$.

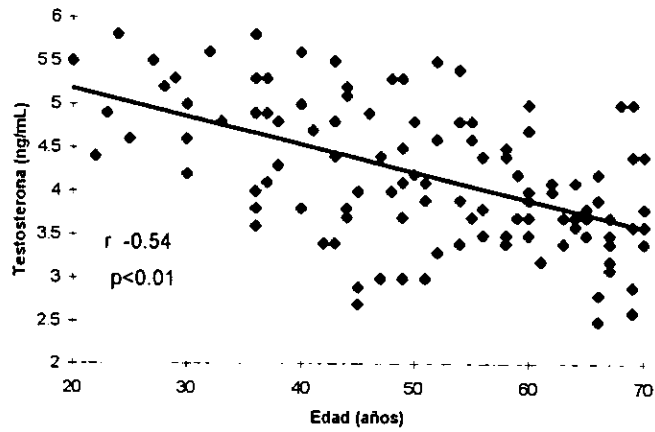


Figura 9.- Correlación de niveles séricos de testosterona con la edad. Se observa una disminución de los niveles de testosterona a través de la edad y una correlación negativa con la misma.

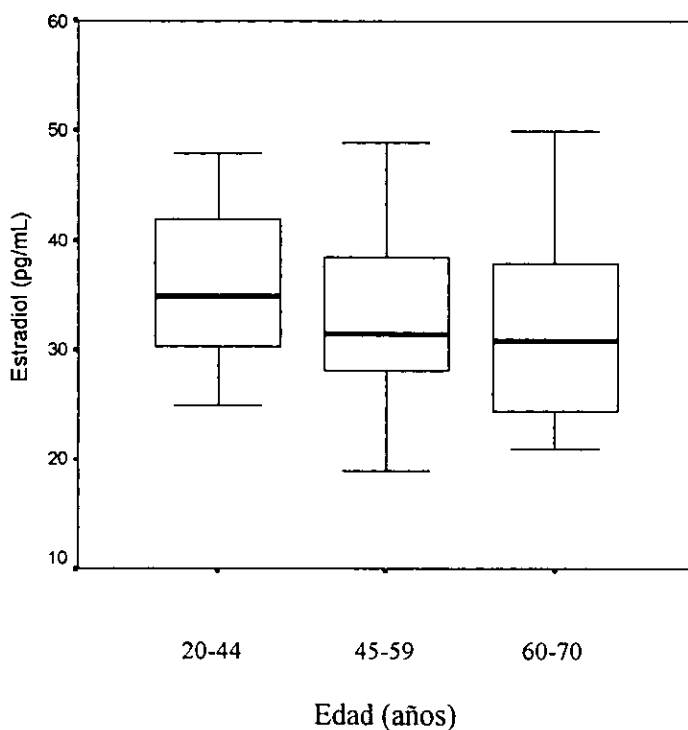


Figura 11.- Concentraciones séricas de estradiol en hombres de diferentes edades. Se representan las medianas y se observa que los niveles de estradiol tienen una tendencia a disminuir con la edad, presentando una diferencia significativa entre los hombres de 20 a 44 años y los de 60 a 70 años con una $p < 0.05$.

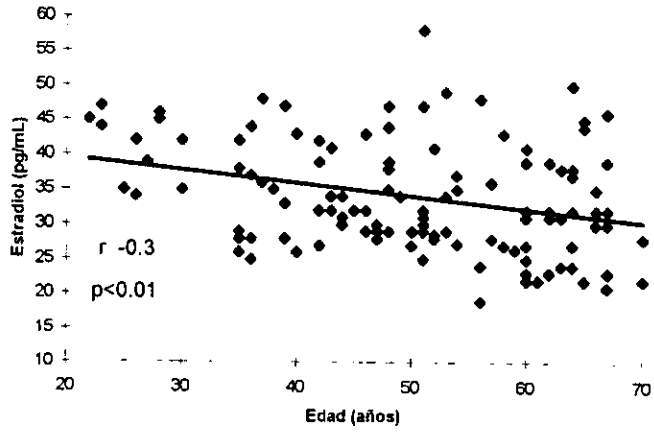


Figura 12.- Correlación de niveles séricos de estradiol con la edad. Se observa que los niveles de estradiol disminuyen a través de la edad presentando una correlación negativa con la misma.

7.2 Eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal

La DHEA-S presentó diferencia significativa entre los grupos de edad estudiados y los valores obtenidos se presentan en la Tabla 6.

Los niveles séricos de DHEA-S mostraron una tendencia a disminuir con la edad disminuyendo 2.02% al año de los 32 a los 65 años, existiendo una diferencia significativa entre el grupo de 20 a 44 años con el de 45 a 59 años con una $p < 0.05$ y entre el primer grupo y el de 60 a 70 años con una $p < 0.001$ (Figura 13). Los valores de DHEA-S presentaron una correlación negativa con la edad $r = -0.83$ con una $p < 0.01$ (Figura 14).

Los niveles séricos de ACTH y cortisol no presentaron diferencias significativas entre los grupos de edad estudiados y la correlación que presentaron con la edad fue $r = 0.24$ y $r = -0.1$ respectivamente.

	Edad		
	20-44 $\bar{X} \pm DE$	45-59 $\bar{X} \pm DE$	60-70 $\bar{X} \pm DE$
DHEA-S ug/dL	174.35±64.6	110.4±36.4	58.14±23.9

Tabla 6.- Promedio y desviación estándar de DHEA-S en los tres grupos de edad estudiados.

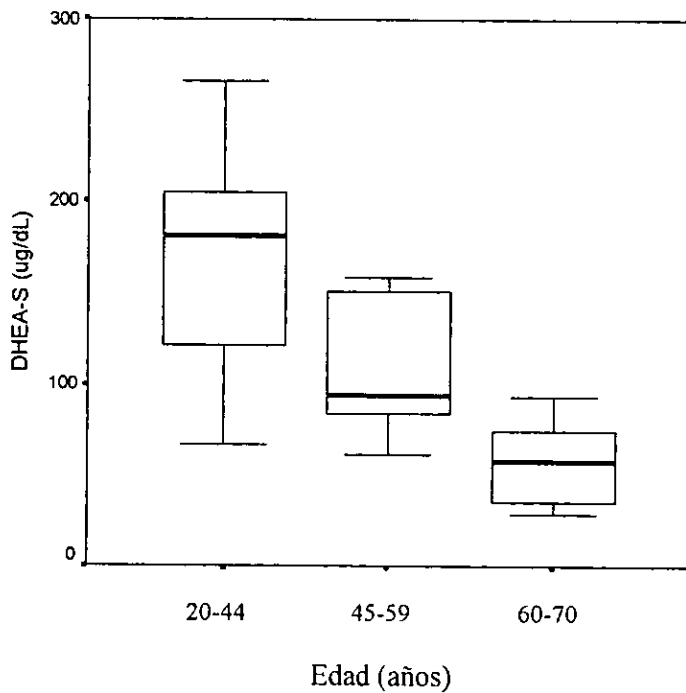


Figura 13.- Concentraciones séricas de DHEA-S en hombres de diferentes edades. Se representan las medianas de DHEA-S y se observa una disminución con la edad existiendo una diferencia significativa entre los hombres de 20 a 44 años con los de 45 a 59 años con una $p < 0.05$ y la diferencia entre los de 20 a 44 años con los de 60 a 70 años con una $p < 0.001$.

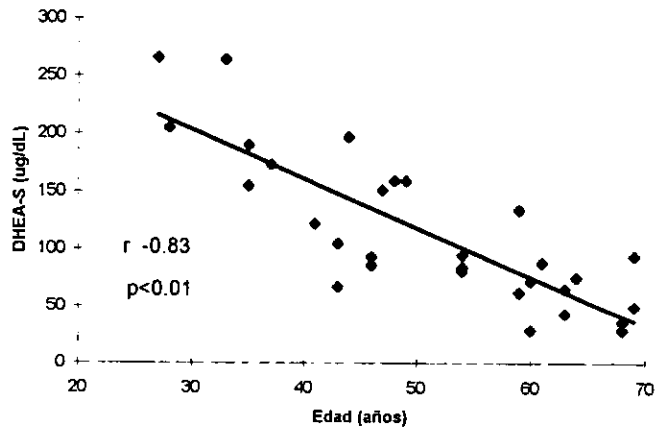


Figura 14.- Correlación de niveles séricos de DHEA-S con la edad. Se observa una marcada tendencia de los niveles de DHEA-S a disminuir a través de la edad, presentando una correlación negativa muy fuerte.

7.3 Eje somatotrópico-insulino-nutricional

Los niveles séricos de IGF-I presentaron diferencia significativa entre los hombres de 20 a 44 años y los de 60 a 70 años y los valores obtenidos se presentan en la Tabla 7.

Los niveles séricos de IGF-I mostraron una tendencia a disminuir con la edad disminuyendo 1.74% al año de los 32 a los 65 años, existiendo una diferencia significativa entre los hombres de 20 a 44 años con los de 60 a 70 años con una $p < 0.01$ (Figura 15). Los niveles de IGF-I presentaron una correlación negativa con la edad $r = -0.28$ con una $p > 0.05$ (Figura 16).

Los niveles séricos de GH fueron muy variables y no mostraron diferencia significativa entre los grupos de edad estudiados y la correlación con la edad fue de $r = -0.08$. Asimismo los niveles séricos de insulina no presentaron diferencia significativa entre los diferentes grupos de edad, aunque se observa una tendencia de incremento con la edad presentando una correlación positiva $r = 0.36$ con una $p < 0.05$ (Figura 17).

	Edad		
	20-44	45-59	60-70
	$\bar{X} \pm DE$	$\bar{X} \pm DE$	$\bar{X} \pm DE$
IGF-I ng/mL	319.8±110.7	276±157.4	136.3±73.3

Tabla 7.- Promedio y desviación estándar de IGF-I en los tres grupos de edad estudiados.

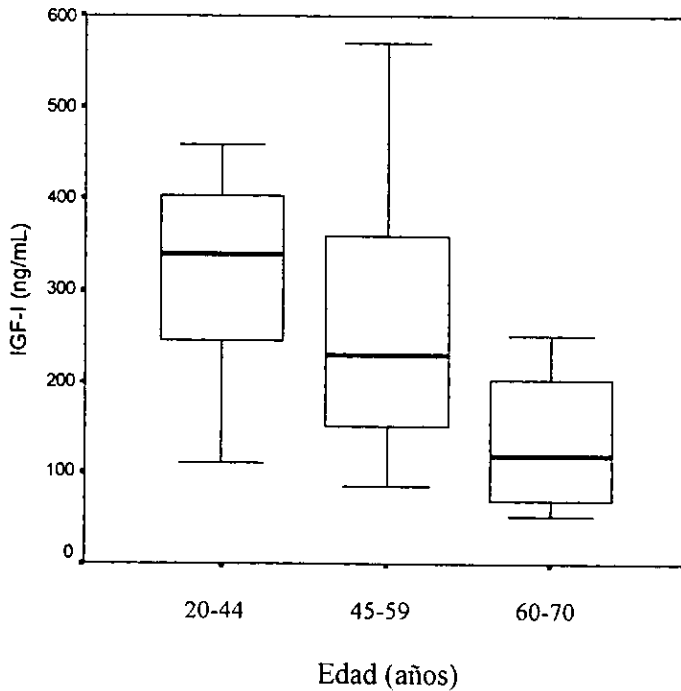


Figura 15.- Concentraciones séricas de IGF-I en hombres de diferentes edades. Se representan las medianas de IGF-I y se observa una tendencia de disminución con la edad, presentando diferencias significativas los hombres de 20 a 44 años con los de 60 a 70 años con una $p < 0.01$.

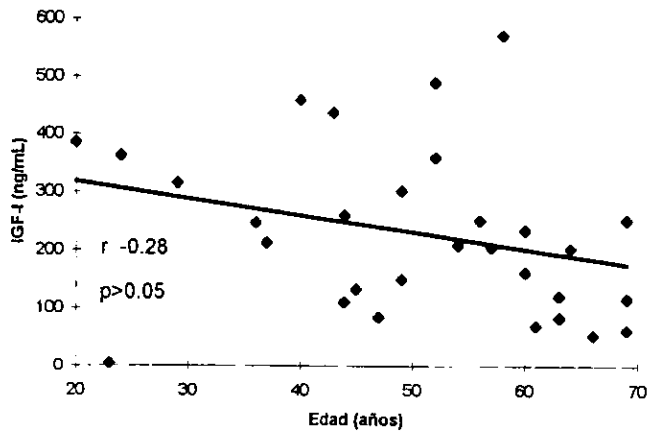


Figura 16.- Correlación de niveles séricos de IGF-I con la edad. Los valores de IGF-I disminuyen con la edad y presentan una correlación negativa.

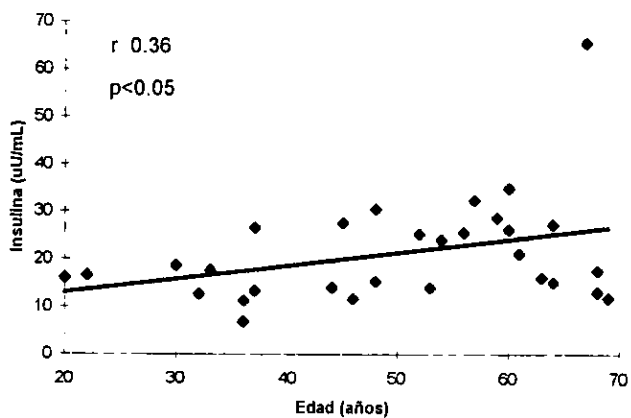


Figura 17.- Correlación de niveles séricos de insulina con la edad. Se observa que los valores de insulina tienen una tendencia a incrementarse a través de la edad presentando una correlación positiva.

7.4 Prolactina

Los niveles séricos de prolactina presentaron diferencia significativa entre los hombres de 20 a 44 años y los de 45 a 70 años y los valores obtenidos se presentan en la Tabla 8.

Los niveles séricos de prolactina mostraron una tendencia a disminuir con la edad disminuyendo 0.64% al año de los 32 a los 65 años, presentando una diferencia significativa entre los hombres de 20 a 44 años y los de 45 a 70 años con una $p < 0.001$ (Figura 18). Los niveles séricos de prolactina presentaron una correlación negativa con la edad $r = -0.32$ con una $p < 0.01$ (Figura 19).

	Edad		
	20-44	45-59	60-70
	$\bar{X} \pm DE$	$\bar{X} \pm DE$	$\bar{X} \pm DE$
Prolactina ng/mL	8.73 \pm 2.18	6.68 \pm 2.37	6.89 \pm 1.85

Tabla 8.- Promedio y desviación estándar de prolactina en los tres grupos de edad estudiados.

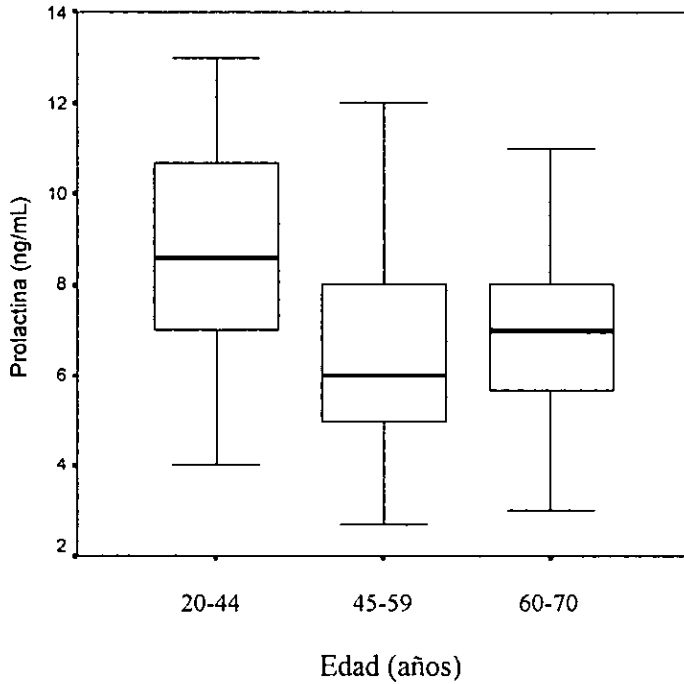


Figura 18.- Concentraciones séricas de prolactina en hombres de diferentes edades. Se presentan las medianas de prolactina y se observa que los niveles de prolactina tienen tendencia a disminuir con la edad, presentando diferencia significativa los hombres de 20 a 44 años con los de 45 a 70 años con una $p < 0.001$.

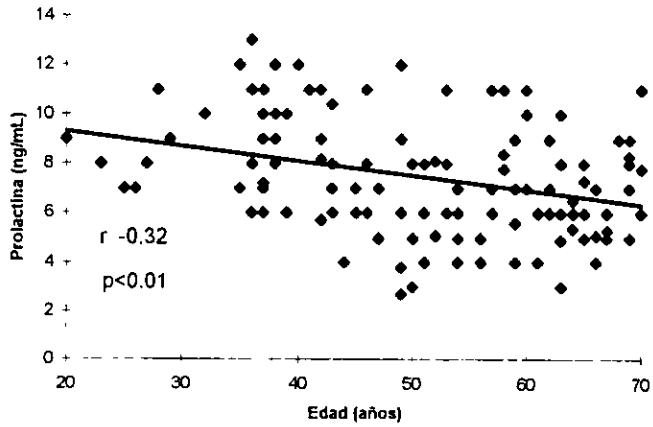


Figura 19.- Correlación de niveles séricos de prolactina con la edad. Se observa una disminución de los niveles de prolactina a través de la edad y presenta una correlación negativa con la misma.

8. DISCUSION DE RESULTADOS

El envejecimiento está caracterizado por importantes cambios bioquímicos, endocrinos y estructurales, que han sido tradicionalmente considerados fisiológicos y consecuencia lógica del proceso normal de envejecimiento, ocasionan un deterioro lento y progresivo de los individuos, con pérdida de la actividad funcional y disminución de la capacidad de respuesta de adaptación frente a estímulos provenientes del medio externo e interno. Dentro de estos cambios destacan por su importancia las alteraciones que sufre el sistema endocrino, ya que se pierde la homeostasis endocrina, esencial para asegurar la actividad metabólica normal y la respuesta del organismo frente a diversos estímulos¹⁻².

Como se mencionó anteriormente, el envejecimiento en los humanos está asociado a una marcada disminución en la síntesis de proteínas, disminución de la masa y la fuerza muscular y de la masa ósea, incremento de peso y de la grasa corporal, lo que sin duda está relacionado a los numerosos cambios metabólicos que ocurren como resultado de los cambios endocrinos que ocurren en la senectud¹⁻².

En el presente estudio, uno de los ejes endocrinos que mostró mayores alteraciones durante el envejecimiento fue el eje **hipotálamo-hipófisis-testículo**. Se observó un aumento significativo de la concentración de FSH y LH, como consecuencia directa de la disminución en la concentración circulante de testosterona y la falla de los mecanismos de retroalimentación. Esta observación confirma los resultados de estudios previos en los que se demuestra el incremento de gonadotropinas con la edad^{12,19-20,51}. Estos cambios pueden ser el resultado de una falla testicular primaria, con disminución progresiva de las células de Leydig conforme avanza la edad, disminución de la perfusión testicular y de la biosíntesis esteroidea¹⁹⁻²⁰. También se han encontrado cambios a nivel hipotálamo hipofisario relacionados a la edad, entre los que se encuentra una repuesta disminuída de las gonadotropinas a la administración exógena de LH-RH y cambios en la secreción pulsátil de LH²¹⁻²², sin embargo no parece ser una falla testicular

secundaria por deficiencia de gonadotropinas, ya que ambas gonadotropinas se encontraron elevadas y como se sabe, la elevación de LH ocurre en los casos de hipogonadismo primario, cuando falla en la síntesis de testosterona.

La testosterona es una hormona anabólica, cuya deficiencia en los hombres de edad avanzada, condiciona numerosas alteraciones metabólicas, entre las que destacan: la disminución de la masa muscular, disminución de la retención de nitrógeno proteico y un decremento de la síntesis de hemoglobina, eritropoyetina y de la eritropoyesis, procesos bioquímicos altamente dependientes del nivel de testosterona^{2,21,23}. La falla en la síntesis de testosterona también determina alteraciones importantes en el metabolismo de los lípidos, alteraciones que han sido observadas en hombres con hipogonadismo, tales como el incremento de los niveles de triglicéridos, colesterol y lipoproteínas de baja densidad (LDL), lo que favorece el desarrollo de la enfermedad cardiovascular⁶.

El mecanismo del control de FSH por los esteroides testiculares, no ha sido bien determinado; se sabe que es dependiente de los niveles de estradiol y de la inhibina, proteína producida en la célula de Sertoli⁶. Como se demostró en este estudio, en el envejecimiento masculino aumenta la secreción de FSH, en mayor cantidad, mientras mayor sea el grado de hipogonadismo. En algunos estudios se ha mostrado una disminución lenta y progresiva de las células de Sertoli y deterioro de su función conforme aumenta la edad^{12,19}, por lo que disminuye la inhibina, lo que unido a la disminución de estradiol (E₂) observada en este estudio, explica la elevación de los niveles de FSH. En apoyo a estos datos, en estudios clínicos se ha observado que la concentración de FSH aumenta en los hombres, de manera proporcional a la pérdida de las células germinales²³.

En el estudio de SHBG que es la globulina transportadora de esteroides sexuales (principal transportador de testosterona en el suero, que une también al estradiol aunque con menor afinidad), no se encontró cambios en sus niveles a través de la edad a diferencia de estudios previos en los que se demuestra una elevación de los niveles circulantes en hombres de edad avanzada^{48,51,58-59} atribuida a una elevación de estradiol, hormona que es un poderoso inductor de

la síntesis de esta proteína. Esta diferencia se debe probablemente a que en el presente estudio se observó una disminución en los niveles de estradiol con la edad, debida probablemente al número y características de la población en estudio.

La prolactina es una hormona que se ha relacionado a la función testicular, teniendo en condiciones normales una acción sinérgica con LH para la síntesis de los esteroides gonadales; sin embargo no se ha podido demostrar una función determinada de esta hormona en la fisiología testicular. Su estudio es importante debido a que la hiperprolactinemia es causa de disfunción testicular, altera la esteroidogénesis y disminuye la potencia sexual. El exceso de prolactina puede causar hipogonadismo e infertilidad, alterando la secreción de Gn-RH y de las gonadotropinas hipofisarias⁵¹. A diferencia de un estudio previo en el que se demuestra un incremento de prolactina con la edad⁵⁰ y confirmando lo demostrado por otros investigadores⁵¹, en el estudio realizado se detectó una disminución de los niveles de prolactina durante el envejecimiento, cuya trascendencia sobre la función testicular se desconoce. Recientemente se ha encontrado que esta hormona al igual que la GH, tiene un efecto positivo sobre la función inmune⁵⁰; así su deficiencia, podría participar en la etiología de la deficiencia inmunológica que se presenta frecuentemente en la senectud.

En el estudio del eje **hipotálamo-hipófisis-suprarrenal** se observó una tendencia de disminución de la DHEA-S con la edad que confirma lo informado por diversos investigadores²⁸⁻³³. Esta disminución fue muy marcada, se presentó desde antes de los 45 años, y mostró una elevada correlación con la edad. Su síntesis al igual que la del cortisol es altamente dependiente de los niveles de ACTH, sin embargo al no haber encontrado cambios en los niveles de cortisol y ACTH con la edad, la disminución de la DHEA-S no puede ser atribuida a una falla hipofisaria, sino a una falta de respuesta de la corteza suprarrenal e incapacidad para sintetizar este adrógeno, lo que puede ser una consecuencia directa del proceso de envejecimiento. Por esta razón algunos investigadores han utilizado el término de Adrenopausia al referirse a la falla de la actividad funcional de la corteza suprarrenal. Debido a la marcada disminución de la DHEA-S durante el envejecimiento y la elevada correlación de sus niveles con

la edad, se ha sugerido utilizar su determinación en suero como un marcador de envejecimiento²⁷ al igual que la melatonina que también desciende dramáticamente con la edad⁶⁰⁻⁶². La disminución de la DHEA-S se ha asociado a la pérdida de la fuerza y la masa muscular, osteoporosis, cambios del perfil de lípidos, obesidad y fallas del sistema inmunológico²⁸⁻³³.

En el caso del cortisol el principal glucocorticoesteroide producido por la corteza suprarrenal y de la ACTH, los resultados del estudio realizado mostraron gran variabilidad de los valores obtenidos, lo que está de acuerdo con investigaciones previas en las que los autores no obtuvieron resultados concluyentes, respecto al comportamiento del cortisol y ACTH en relación con la edad²⁵⁻²⁶. Esto puede ser debido a que el cortisol es una hormona metabólica, que responde a los cambios de concentración de la glucosa sanguínea y que es modificada por factores nutricionales y ambientales como el estrés, la temperatura, la hipotensión y algunos otros³.

Otro de los ejes endocrinos estudiados que presentó modificaciones importantes durante el proceso de envejecimiento fue el eje **somatotrópico-insulino-nutricional**, llamado así, por abarcar el estudio de la hormona de crecimiento (GH) y de su producto de expresión, el factor de crecimiento insulinoide o factor de crecimiento similar a la insulina (IGF.-I), así como a la misma insulina. Estas dos últimas hormonas se encuentran íntimamente relacionadas desde el punto de vista estructural, endocrino y metabólico, compartiendo características estructurales, mecanismo de acción y afinidad por los receptores, por lo que pueden tener una acción biológica semejante.

Los niveles de GH encontrados en este estudio se caracterizaron por presentar gran variabilidad; esto es debido probablemente, a que la GH es también una hormona metabólica altamente dependiente de factores nutricionales, de la concentración de la glucosa sanguínea y de la actividad física de los individuos, factores que no fue posible controlar en este estudio, por lo que no se encontraron diferencias de los niveles de GH con la edad a diferencia de investigaciones previas en las que se demostró una disminución de GH con la edad³⁴⁻⁴⁰ atribuida a la disminución de la secreción nocturna de

GH y de la secreción pulsátil de GH-RH, que ocurre después de los 45 años. La disminución observada de los niveles de IGF-I a través de la edad confirma los resultados de investigaciones previas⁴⁰⁻⁴¹. Esta disminución parece coincidir con los cambios que ocurren en la composición corporal relacionados al proceso de envejecimiento, tales como la disminución de la fuerza y la masa muscular y del tejido óseo, así como la disminución de la síntesis de proteínas y la retención de nitrógeno proteico, acciones que son claramente dependientes de la actividad de esta hormona.

En contraste con la disminución de IGF-I, la insulina presentó un incremento de su concentración al aumentar la edad, sobre todo después de los 50 años de edad. Esta hiperinsulinemia relativa puede ser un reflejo del desarrollo de resistencia a la insulina que acompaña al envejecimiento y es un factor que incrementa el riesgo de diabetes⁶.

Los cambios hormonales en el hombre a través de la edad descritos anteriormente comparados con los de la mujer⁶³ demuestran que el hombre y la mujer envejecen de manera distinta. La mujer es más longeva que el hombre por la ventaja de índole biológica, ya que las hormonas le confieren cierta protección y por la función y responsabilidad que ejerce a nivel social⁵². Es importante analizar las diferencias biológicas entre el hombre y la mujer para mejorar la calidad de vida conforme se envejece.

9. CONCLUSIONES

El envejecimiento del sistema endocrino ocurre de manera natural, conforme avanza la edad y se manifiesta en tres ejes muy importantes:

a) Eje hipotálamo-hipófisis-testículo.

Los cambios hormonales más importantes en este eje fueron: la disminución de los niveles totales de testosterona y estradiol y la elevación de las gonadotropinas hipofisarias (LH y FSH) mientras que los niveles de SHBG no presentaron modificaciones con la edad. Las consecuencias de las alteraciones de este eje se manifiestan principalmente a nivel de la función gonadal, la potencia sexual, la fuerza muscular, la masa ósea, la eritropoyesis y el perfil de lípidos.

b) Eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal.

Dentro del estudio hormonal de este eje destaca la disminución de los niveles de DHEA-S y su relación con la edad. La disminución de esta hormona puede estar asociada a alteraciones del metabolismo de lípidos, a un incremento de riesgo cardiovascular, aterosclerosis, obesidad y disminución de la respuesta inmune. No se encontraron cambios en los niveles de ACTH y cortisol con la edad.

c) Eje somatotrópico-insulino-nutricional.

Las alteraciones de este eje durante el envejecimiento, consisten fundamentalmente en una disminución de los niveles de IGF-I, así como a un incremento de la concentración de insulina, modificaciones que pueden ocasionar cambios metabólicos importantes como disminución de la síntesis de proteínas y un balance nitrogenado negativo, osteoporosis, disminución de la lipólisis, incremento del peso corporal y resistencia a la acción de la insulina, alteraciones metabólicas que ocurren frecuentemente durante el envejecimiento.

El envejecimiento no es solo un proceso biológico determinado por factores hormonales, es también un proceso fisiológico, psicológico y un fenómeno social, por lo que los problemas de la salud han adquirido nueva fuerza para lograr un estado de bienestar físico y psicológico hasta la edad avanzada. Si bien las condiciones de la medicina curativa afectan las expectativas de vida y el conocimiento y coordinación con medidas preventivas, se debe prestar más atención a la prevención y rehabilitación evitando riesgos y proveyendo las actividades suficientes físicas y mentales desde la infancia y adolescencia, ya que las personas están viviendo más años y es tarea de todos hacer todo lo posible por prolongar el período de vida activo y sano en lugar de simplemente retardar el momento de la muerte.

10. BIBLIOGRAFIA

- 1) Pietro N. Geriatria.. México: Editorial El Manual Moderno, 1985: 14-6.
- 2) Lamberts S, Van den Beld A, Van der Lely A. The endocrinology of aging. *Science* 1997; 278: 419-24.
- 3) Organización Panamericana de la Salud. Envejecimiento en las Américas. Proyecciones para el siglo XXI. Washington: OPS/OMS 1999.
- 4) González MJ. Promueve la SSA acciones para proteger la salud de las poblaciones adulta y anciana. *Gerusia* 1999; 8: 4-5.
- 5) Secretaría de Salud (1993) Contexto actual de mortalidad 1993 “Aspectos relevantes”. México: Secretaría de Salud. Serie monográfica No. 6: 15.
- 6) Becker L. Principles and practice of endocrinology and metabolism. U. S. A.: J. B. Lippincott Company, 1996: 1664-79.
- 7) Wilson J, Foster D. Endocrinología. Argentina: Editorial. Médica Panamericana, 1989: 5-23.
- 8) Geneser F. Histología. México: Editorial Médica Panamericana, 1996: 562-5.
- 9) Philip F, Baxter J, Broadus E, Frohman A. Endocrinología y metabolismo. México: Editorial Mc Graw Hill, 1983: 665-76.

10) Yen S, Jaffe R. Reproductive endocrinology. 3rd ed. U. S. A.: W. B. Saunders Company, 1991: 409-13.

11) Vermeulen A. The male climacterium. *Ann Med* 1993; 25: 531-4.

12) Nieschlag E, Lammers U, Freischmen C, Langer K, Wickings E. Reproductive function in young fathers and grandfathers. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 55: 676-81.

13) Harman S, Tsitouras P. Reproductive hormones in aging men. Measurement of sex steroids basal luteinizing hormone and Leydig cell response to human chorionic gonadotropin. *J Clin Endocrinol Metab* 1980; 51: 35-40.

14) Stearns E, MacDonald J, Kaufman B, Lucman T, Winter J, Faiman C. Declining testicular function with age, hormonal and clinical correlates. *Am J Med* 1974; 57: 761.

15) MacLeod J, Gold R. The male factor in fertility and infertility. Semen quality in relation to age and sexual activity. *Fertil Steril* 1953; 4: 194.

16) Sparrow D, Bosse R, Rowe J. The influence of age, alcohol consumption and body build on gonadal function in men. *J Clin Endocrinol Metab* 1980; 51: 508.

•
17) Vermeulen A. Role of the hypothalamo-pituitary function in the hypogonadism of healthy aging. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 74: 1226.

18) Gray A, Feldman H, Mckinlay J, Longcope C. Age, disease, and changing sex hormone levels in middle-aged men: results of the Massachusetts male aging study. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73: 1016-25.

19) Neaves W, Johnson L, Porter J, Parker C, Petty C. Leydig cell numbers, daily sperm production and serum gonadotrophin levels in aging men. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 59: 756-63.

20) Rubens R, Dhont M, Vermeulen A. Further studies on Leydig cell function in old age. *J Clin Endocrinol Metab* 1974; 39: 40-5.

21) Bremner W, Vitiello M, Prinz P. Loss of circadian rhythmicity in blood testosterone levels with aging in normal men. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 56:1278-81.

22) Winters S, Troen P. Episodic luteinizing hormone (LH) secretion and the response of LH and follicle-stimulating hormone to LH-releasing hormone in aged men: evidence for coexistent primary testicular insufficiency and an impairment in gonadotropin secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 55: 560-5.

23) Deslypere J, Vermeulen A. Leydig cell function in normal men: effect of age, life style, residence, diet and activity. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 68: 68-72

24) Greenspan F. *Endocrinología básica y clínica*. 2ª ed. México: Editorial El Manual Moderno, 1993: 152, 351.

25) Boscaro M, Paoletta A, Scarpa E, Barzon L, Fusaro P, Fallo F, y col. Age-related changes in glucocorticoid fast feedback inhibition of adrenocorticotropin in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:1380-3.

26) Ferrari E, Magri F, Dori D, Migliorati G, Nescis T, Molla G, y col. Neuroendocrine correlates of the aging brain in humans. *Neuroendocrinology* 1995; 61: 464-70.

27) Casson P. Contra los males de la vida. *Orgyn* 1999; 1: 50-4.

28) Ravaglia G, Forti P, Maioli F, Boschi F, Bernardi M, Pratelli L, y col. The Relationship of dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS) to endocrine-metabolic parameters and functional status in the oldest-old. Results from an italian study on healthy free-living over-ninety-year-olds. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 1173-8.

29) Helzlsouer K, Gordon G, Albreg A, Bush T, Comstock G. Relationship of prediagnostic serum levels of DHEA and DHEAS to the risk of developing premenopausal breast cancer. *Cancer Res* 1992; 52: 1-4.

30) Thoman M, Weigle W. The cellular and subcellular bases of immunoescence . *Adv Immunol* 1989; 46: 221-6.

31) Birkenhager G, Derksen J, Lagaay A. Dehydroepiandrosterone sulphate (DHEAS) in the oldest old, aged 85 and over. *Ann N Y Acad Sci* 1994; 719: 543-52.

32) Barret C, Khaw K, Yen S. A prospective study of dehydroepiandrosterone sulfate, mortality, and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1986; 315: 1519-24.

33) Morales A, Nolan J, Nelson J, Yen S. Effects of replacement dose of dehydroepiandrosterone in men and women of advancing age. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78: 1360-7.

34) Carlson H, Gillin J, Gorden P, Snyder F. Absence of sleep-related growth hormone peaks in aged normal subjects and in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1972; 34: 1102-5.

35) Finkelstein J, Roffwarg H, Boyar P, Kream J, Hellman L. Age-related changes in the twenty-four hour spontaneous secretion of growth hormone in normal individuals. *J Clin Endocrinol Metab* 1972; 35: 665-70.

36) Zadik Z, Chalew S, McCarter R, Meistas M, Kowarski A. The influence of age on the 24-hour integrated concentration of growth hormone in normal individuals. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 60: 513-6.

37) Ho K, Evans W, Blizzard R. Effects of sex and age on 24-hour profile of growth hormone secretion in men: importance of endogenous estradiol concentrations. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 64: 51-8.

38) Vermeulen A. Nyctohumoral growth hormone profiles in young and aged men: correlations with somatomedin-C levels. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 4:884-8.

39) Pavlov E, Harman S, Merriam G, Gelato M, Blackman M. Responses of growth hormone and somatomedin-C to GH-releasing hormone in healthy aging men. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 62: 595-600.

40) Corpas E, Harman M, Piñeyro M, Roberson R, Blackman M. Growth hormone - Releasing hormone twice daily reverses the decreases GH and Insulin-like Growth factor-I levels in old men. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75: 530-5.

41) Binnerts A, Wilson J, Lamberts S. The effects of human growth hormone administration in elderly adults with recent weight loss. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 67: 1312-6.

42) Ponting G, Halliday D, Teale J, Sim A. Postoperative positive nitrogen balance with intravenous hyponutrition on growth hormone. *Lancet* 1988; 2: 438-9.

43) Marcus R, Butterfield G, Holloway L. Effects of short term administration of recombinant human growth hormone to elderly people. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70: 519-27.

44) Rudman D, Feller A, Nagraj H. Effect of human growth hormone in men over 60 years old. *N Engl J Med* 1990; 323: 1-6.

45) Jorgensen J, Thuesen L, Ingemann H. Beneficial effects of growth hormone treatment in GH-deficient adults. *Lancet* 1989; 1: 1221-5.

46) Salomon F, Cuneo R, Hesp R, Sonksen P. The effects of treatment with recombinant human growth hormone on body composition and metabolism in adults with growth hormone deficiency. *N Engl J Med* 1989; 321: 1797-803.

47) Abbott R, Donahue R, MacMahon S. Diabetes and the risk of the Honolulu heart program. *J A M A* 1987; 257: 949.

48) Davidson J, Chen J, Crapo L, Gray G, Greenleaf W, Catania J. Hormonal changes and sexual function in aging men. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 57: 71-7.

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

49) Nankin H, Calkins J. Decreased bioavailable testosterone in aging normal and impotent men. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 63: 1418-20.

50) Vekemans M, Robyn C. Influence of age on serum prolactin levels in women and men. *Br J Med* 1975; 27: 738-9.

51) Gray A, Feldman H, Mckinlay J, Longcope C. Age, disease, and changing sex hormone levels in middle-aged men: results of the Massachusetts male aging study. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73: 1016-25.

52) Organización Panamericana de la Salud. El envejecimiento. Como superar mitos. Washington: OPS/OMS, 1999.

53) Clausen J. Immunochemical techniques for the identification and estimation of macromolecules. 3rd ed. U.S.A.: Elsevier Science Publishers, 1991: 147-50.

54) Freeman L, Blaufox D. Radioimmunoassay. U.S.A.: Grune & Stratton, 1975: 87.

55) Stites D, Terr A. Inmunología básica y clínica. 7ª ed. México: Editorial El Manual Moderno, 1993: 266-7.

56) Guyton A. Tratado de Fisiología Médica. 8ª ed. México: Editorial Interamericana, 1992: 852-3.

57) Miles L, Lipschitz D, Bieber C. Measurement of serum ferritin by a 2-site immunoradiometric assay. *Analyt Biochem* 1974; 61: 209-24.

- 58) Rubens R, Dhont M, Vermeulen A. Further studies on Leydig cell function in old age. *J Clin Endocrinol Metab* 1974; 39: 40-5.
- 59) Zumoff B, Strain G, Kream J. Age variation of the 24-hour mean plasma concentration of androgens, estrogens, and gonadotropins in normal adult men. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 54: 534-8.
- 60) García S, Prieto G. Melatonina, ritmos biológicos y envejecimiento. *Rev Fac Med UNAM* 1997; 40: 155-8.
- 61) Reiter R. The ageing pineal gland and its physiological consequences. *BioEssays* 1992; 14: 169-75.
- 62) Pierpaoli W, Lesnikov V. Theoretical considerations on the nature of the pineal "ageing clock". *Gerontology* 1997; 43: 20-5.
- 63) Zárate A, MacGregor C. Menopausia y cerebro. México: Editorial Trillas, 1997:61-84 .