

Actualidad en la terapéutica farmacológica de la andropausia.

Guillermo Fanghänel*, Jorge Yamamoto*, Leticia Sánchez-Reyes*, Arturo Zárate**

*Nadie es tan viejo que no crea poder vivir un año más.
Cicerón (Diálogo sobre la vejez)*

Recepción: 29 de agosto de 1999 aceptación: 10 de enero del 2000

Introducción

Sobre la vejez y senectud se ha escrito todo tipo de obra literaria y se ha tratado de plasmar la juventud que se pierde en variadas expresiones de arte, manifestando el intenso temor del hombre por envejecer. Importantes personalidades se han dedicado según su capacidad a prevalecer en la historia y en la mente humana por su obra, ya que el físico envejece y en forma paulatina muere. Por tal motivo es frecuente que el hombre de ciencia encamine su pensamiento a encontrar la fuente de la eterna juventud, tratando de encontrar la explicación del complejo mecanismo molecular por el cual se pierde esta vitalidad.

La andropausia o senectud en el sexo masculino se refiere a los cambios bio-psico-conductuales que el hombre manifiesta al presentar una disminución fisiológica de la función endocrina gonadal y ha sido referida en el área médica con diversas nomenclaturas tales como, tercera edad, hipogonadismo del adulto, hipoandrogenismo funcional del hombre senil, climaterio en el hombre y síndrome de testosterona baja entre otras. La característica clínica que con mayor relevancia llama la atención del hombre al inicio de esta etapa de la vida es sin duda el hipogonadismo; sin embargo esta altera-

ción se puede asociar con otras manifestaciones, varias de ellas igual o más importantes.¹⁻⁴ Para los propósitos de esta revisión nos referiremos indistintamente con los términos de andropausia o senectud a esta etapa tan importante de la vida del hombre.

Aspectos Clínicos de la Senectud

Los cambios se inician a edades muy variables y dependen de múltiples factores, entre ellos los hábitos de vida personal, actividad física y modificaciones hormonales, particularmente en estos últimos participan la disminución en los niveles de testosterona, dihidrotestosterona y hormona de crecimiento entre otras, las cuales se correlacionan directamente con la presentación de signos y síntomas característicos.⁵⁻¹⁰ Se han involucrado factores genéticos como los genes recientemente identificados presenilina 1, la presenilina 2 y la proteína precursora amiloide, además se ha postulado que el sistema inmune y su paulatina deficiencia, juega un papel importante en la génesis de la senectud, pudiendo explicar varios de los aspectos clínicos que se presentan durante esta etapa.¹¹⁻¹³ Los datos clínicos más frecuentes de hipogonadismo mascu-

* Servicio de Endocrinología, Hospital General de México, O.D.

** Departamento de Endocrinología, Hospital General de México, Centro Médico Nacional, Siglo XXI, IMSS.

Correspondencia y solicitud de sobretiros: Dr. Guillermo Fanghänel, Tel y Fax. 5578 2602

lino en la senectud se caracterizan por reducción de la masa muscular e incremento en la grasa visceral, disminución de volumen testicular y de la actividad sexual, disminución de vello púbico y axilar, trastornos como insomnio, depresión, ansiedad e irritabilidad, disminución de la capacidad de concentración, pérdida de memoria, disminución de la libido, disfunción eréctil, infertilidad, osteopenia, ginecomastia, inestabilidad vasomotora. Como datos orgánicos se encuentran baja producción de espermatoцитos y de espermatozoides, disminución en el número de células de Leydig y menor soporte sanguíneo testicular. También se pueden encontrar bajos niveles de vasopresina, disminución paulatina de TSH sin hipotiroidismo clínico, niveles subnormales de cortisol, parcial incremento de prolactina, disminución de melatonina y modificación en las concentraciones de algunos neurotransmisores particularmente de dopamina, glutamato, serotonina y norepinefrina.¹⁴⁻¹⁹

Por tal motivo, y al no tener claro la causa de la andropausia, el tratamiento y detención de la sintomatología, estará encaminada al suplemento de estas carencias, debiendo tener un panorama amplio en la información sobre los diferentes tipos de reemplazo hormonal.²⁰

Antes de proponer algún tratamiento sustitutivo en la andropausia, es importante diferenciar que en la falla de la función gonadal, se pueden presentar causas orgánicas no fisiológicas que originen el hipogonadismo, con la consecuente falla testicular para producir testosterona, espermatozoides o ambos. Estas pueden ser de origen primario o bien alteraciones en los mecanismos centrales que regulan la función testicular a nivel de hipófisis-hipotálamo o en forma sistémica. Dentro de la etiología primaria, encontramos las siguientes alteraciones bien conocidas: síndrome de Klinefelter, orquitis, trauma testicular, disminución vascular testicular enfermedad de células de hoz, radioterapia testicular, quimioterapia, hipersensibilidad a la exposición de excesivo calor local y mala nutrición. Dentro de las causas centrales encontramos: tumores hipofisarios, tumor hipotalámico e hiperprolactinemia y como causas sistémicas obesidad, hipotiroidismo, hemocromatosis, tumor adrenal, hipercortisolismo, uremia, SIDA, cirrosis hepática, medicamentos varios y tabaquismo. Es importante entender que aún cuando estas alteraciones se

puedan presentar a cualquier edad, debemos siempre tenerlas en cuenta al realizar diagnóstico diferencial con la andropausia "fisiológica".^{21,22}

Consideraciones generales en la terapéutica de la andropausia

La andropausia establece un verdadero problema de origen filosófico, al tener la necesidad de determinar en que grado es conveniente prolongar la expectativa de vida de una persona anciana y en que grado este aumento le permitirá una funcionalidad adecuada desde el punto de vista social, laboral o "simplemente" humano. Por ello antes de decidir una determinada terapéutica, debemos analizar ¿A quién se le dará el medicamento?, ¿Qué tipo de terapia sustitutiva?, ¿Qué razones hay para implementar un tratamiento? y ¿Por cuánto tiempo se dará la terapia? El responder estas preguntas representa un razonamiento muy profundo, pero especialmente requiere de individualizar las características propias de cada paciente que llega a solicitar detener este proceso natural. Por ello las posibilidades terapéuticas, en esta búsqueda de la píldora "rejuvenecedora", será variable en relación a esta individualización, para lo cual analizaremos las medidas actuales y futuras en el tratamiento de la andropausia, no tocando en esta ocasión el tratamiento referente a la disfunción eréctil que actualmente más que una necesidad representa una moda como lo demuestra el gran número de productos y medidas con los que se cuenta en el momento actual como por ejemplo: sildenafil, mesilato de fentolamina, tratamientos transuretral, intracavernoso, prótesis o cirugía, ya que no está directamente relacionado con el tema que nos ocupa.

Presente y futuro del tratamiento farmacológico de la andropausia

a) Testosterona

La producción de testosterona declina a partir de los 30 años de edad, lo cual se relaciona con la reducción paulatina del número de células de Leydig y el incremento en la hormona folículo estimulante

y luteinizante.^{7,23-25} Los factores que intervienen en la disminución de los niveles de testosterona en el hombre adulto en etapas tempranas son varias: herencia, medio ambiente incluyendo obesidad y estrés, psicosociales como depresión, tabaquismo, drogas o socioeconómicos como dieta e higiene personal.^{26,27} Por otra parte, la existencia de gran variabilidad en los niveles individuales de testosterona durante la andropausia, conlleva a la controversia de si realmente esta hormona influye o participa en la génesis de esta etapa. Aunado a lo anterior y por los limitados estudios ciegos o controlados existentes, así como los efectos colaterales que se presentan, el suplemento con testosterona en la andropausia no es bien aceptado. Algunos estudios marcan su uso para prolongar la longevidad, con disminución de los síntomas dados por la deficiencia androgénica y a largo plazo prevención de la osteoporosis, estando limitado este tratamiento a pacientes sin patología agregada.²⁸⁻³¹

Existen diferentes formas en la sustitución terapéutica con testosterona, encaminadas a estabilizar la vía eje hipotálamo hipófisis testículo:³²⁻³⁷

- a) Orales (efectiva, segura, práctica y económica): agentes 17-alkilados (fluoximesterona, metiltesterona, oxandrona, danazol), undecanoato de testosterona, mesterolona.
- b) Inyectable: propionato de testosterona, enantato de testosterona, undecanoato de testosterona, buciclato de testosterona, microesferas de testosterona.
- c) Transdérmica: testosterona en gel, dihidrotestosterona en gel, parche escrotal y parche no escrotal. Se recomiendan administrar en periodos semanales o mensuales con vigilancia. Por este medio se logra un ritmo circadiano y como única complicación se ha reportado eritema local.
- d) Implantes: perlas de testosterona cristalina.
- e) Sublingual: ciclodextrina de testosterona.

La indicación precisa para alguna de estas presentaciones dependerá del estado general del paciente y del conocimiento y la experiencia del médico con cada una de ellas el cual deberá además de conocer que el empleo de testosterona en la andropausia puede tener los siguientes ries-

gos: precipitación o empeoramiento de la apnea del sueño, inducción de policitemia, predisposición de una enfermedad prostática, incremento del riesgo cardiovascular, ginecomastia, retención de líquidos, aumento de la tensión arterial. incremento del hematocrito e incremento de antígeno prostático específico.

b) Dehidroepiandrosterona (DHEA) y Sulfato de Dehidroepiandrosterona (S-DHEA)

La andropausia en el hombre se acompaña de un incremento en la secreción adrenal de glucocorticoides y una disminución en la síntesis y secreción de andrógenos adrenales.³⁸⁻⁴¹ La DHEA es el esteroide cuantitativamente más importante hasta la edad madura en donde inicia su disminución. Se ha involucrado directamente como parte de las hormonas de la juventud. Su administración tiene un efecto protector de las células del hipocampo en la enfermedad de Alzheimer, protege la disfunción del hipocampo al deterioro por estrés, mejora la depresión, tiene un papel protector cardiovascular al mejorar el perfil de lípidos sin modificar la masa corporal y tiene un efecto coadyuvante en el tratamiento de la disfunción eréctil al mantener la erección lo suficiente para la satisfacción sexual.^{2,5,42-44}

Estudios recientes han mostrado que el S-DHEA y no así la DHEA, actúa sobre los receptores activadores de proliferadores de peroxisomas alfa (PPAR-alfa) en el hígado. El S-DHEA puede servir como un modulador fisiológico del metabolismo de los ácidos grasos hepáticos y contribuir con propiedades anticarcinogénicas y quimioprotectoras.^{29,34}

La DHEA por sí misma in vitro tiene efectos antioxidativos, lo que en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, interviene inhibiendo también la agregación plaquetaria y posiblemente estimulando el sistema inmunológico, en estudios experimentales tiene efectos antitumorales particularmente en el desarrollo de carcinoma hepático. Se encuentra reducido en depresiones mayores en donde puede actuar como antiglucocorticoide y pudiera jugar un papel importante en el tratamiento de la depresión.⁴⁵ Se ha relacionado con la presencia de manía, aunque ésta es poco frecuente.⁴⁶

Por otro lado al S-DHEA se le ha encontrado un papel inmunomodulador de las células "asesinas" en la enfermedad de Alzheimer con disminución de

interleucina-2, así como una acción protectora en el desarrollo de algunos tipos de neoplasias y también un papel protector cardiovascular al mejorar el perfil de lípidos.⁴⁷⁻⁵¹

c) *Hormona del Crecimiento (GH).*

La conformación corporal cambia con la edad, la masa corporal magra en adultos por arriba de los 50 años disminuye en un 0.6% por año, con un peso corporal estable por la expansión de la masa adiposa con la consecuente atrofia muscular, de piel y vísceras. La GH aumenta la masa magra y contrae la adiposa por lo que el hiposomatotropismo en el anciano es la causa de la conformación corporal descrita.^{52,53}

Dentro de los efectos de la GH exógena en la andropausia se encuentra el incremento de la fuerza muscular y la masa proteica, favorece la remodelación ósea, y en asociación con testosterona incrementa la formación de hueso cortical, la expresión del receptor para LDL y modifica el desarrollo y/o la progresión de cáncer a través de IGF-1.⁵⁴⁻⁶³

La proteína fijadora de GH (GHBP) corresponde al dominio extracelular del receptor para GH y se ha relacionado con la grasa corporal. No se ha encontrado una correlación entre IGF-1 y GHBP, pero la cercana correlación entre GHBP, leptina y grasa corporal sugiere un papel de la GHBP en la regulación de la composición corporal, demostrándose que altas dosis de GH incrementan los niveles de leptina independiente de insulina o de IGF-1.⁶⁴⁻⁶⁷

En otros estudios, se ha demostrado que la administración de hormona liberadora de GH (GHRH) tiene una acción mayor en jóvenes que en ancianos, sin embargo, la respuesta a derivados sintéticos semejantes a GHRH como la GHRP-6 tiene un efecto similar en ambos grupos.⁶⁸⁻⁷¹

Se han investigado novedosos agentes orales secretadores de hormona de crecimiento como el MK-677 que aplicado a dosis de 5 y 25mg por 14 días al inicio del sueño ha mostrado un efecto benéfico para corregir el hiposomatomotropismo de la senectud.⁶⁵ Otros elementos como el sumatriptán que es un agonista del receptor 1D de la 5-hidroxitriptamina (5-HT_{1D}-R), mostró inducir liberación de GH con disminución de ACTH, ambos

efectos involucrados en el beneficio de la andropausia. Se han empleado derivados sintéticos para la secreción de hormona de crecimiento, como el GHRH-6, que ha mostrado ser más potente que la GHRH.⁷² Por otra parte, factores de crecimiento semejantes a la insulina, encargados de regular la actividad celular involucrando proliferación, diferenciación y apoptosis celular y sus proteínas transportadoras muestran que son altamente mitogénicos para algunas variedades de cáncer, no así IGF-1 tiene características antiapoptóticas.^{54,64}

d) *Melatonina*

Es una de las alternativas más recientemente utilizadas en la andropausia. Se trata de una hormona secretada durante la noche (en la oscuridad), por la glándula pineal. Su secreción presenta cambios por temporada y es sintetizada a partir de triptofano, donde las enzimas limitantes son la N-acetil-transferasa y la hidroxindol-O-metil-transferasa, teniendo un papel fisiológico en el sueño y un efecto importante en la regulación de los ritmos biológicos circadianos, en el sistema reproductivo e inmune, así como una función reguladora de la temperatura corporal y protector celular y tisular contra antioxidantes y radicales libres.^{73,74} Se ha encontrado también una función preventiva en el incremento de grasa visceral que disminuye la resistencia a la insulina, contrarresta la disregulación del sistema inmunológico y mejora la memoria en la enfermedad de Alzheimer. La melatonina muestra una acción sedante-hipnótico y junto con la DHEA previene la peroxidación lipídica.⁷⁵⁻⁷⁹

Los hallazgos recientes de los receptores de alta afinidad ML1, ML2, en el sistema nervioso central son los que aparentemente determinan la función de melatonina en el ritmo circadiano, control del sueño, regulación de la temperatura corporal, sistema reproductor, y protector antioxidante.⁸⁰⁻⁸³

e) *Leptina*

Estudios recientes han relacionado la leptina con la longevidad, sin embargo los resultados aún son muy tempranos y se requiere dar un margen mayor de tiempo para confirmar sus beneficios.^{84,85}

Comentarios finales

Independientemente de la alternativa en la terapéutica sustitutiva que se decida en esta etapa de la vida del hombre, las metas a obtener deben ser siempre: mejorar la disfunción eréctil, el talante, la esfera psicológica, disminuir el riesgo cardiovascular, aumentar la masa muscular, la fuerza y el vigor así como preservar la masa ósea y prevenir el cáncer.⁸⁶

Sin embargo son interesantes los puntos de vista filosóficos que se pueden comentar al respecto, ya que al tratar la andropausia nos debemos preguntar si estamos manejando el envejecimiento del cuerpo o intentamos hacer algún tratamiento paliativo en el deterioro de una actitud, que sabemos está presente en esta tercera edad, además, no debemos olvidar que la senectud es un evento que no podemos eliminar en la evolución del ser humano y la cual está determinada genéticamente, inmunológicamente y biológicamente.

Referencias

1. **Tenover JL.** Male hormone replacement therapy including "andropause". *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1998; 27:969-87.
2. **Vermeulen A.** Juvenile hormones, reality or myth? *Verh K. Acad Geneesk Belg.* 1997;59:19-33.
3. Bristol Urological Institute, Southmead Hospital, UK: The andropause: fact or fiction?. *Postgrad Med J.* 1997;73:553-6.
4. **Vermeulen A.** The male climacterium. *Ann Med.* 1993; 25:531-534.
5. **Dhar HL.** Physiology of aging. *Indian J Med Sci.* 1998;52:485-497.
6. **Lamberts SW, Van den Beld AW, Van der Lely AJ.** The endocrinology of aging. *Science.* 1997;278:419-424.
7. **Gooren LJ.** Endocrine aspects of ageing in the male. *Mol Cell Endocrinol.* 1998;145:153-159.
8. **Ferrucci L, Izmirlian G, Leveille S, Phillips CL, Corti MC, Brock DB, Guralnik JM.** Smoking, physical activity, and active life expectancy. *Am J Epidemiol* 1999 Apr 1;149(7):645-53
9. **Leveille SG, Guralnik JM, Ferrucci L, Langlois JA.** Aging successfully until death in old age: opportunities for increasing active life expectancy. *Am J Epidemiol* 1999 Apr 1;149(7):654-64
10. **Roshan S, Nader S, Orlander P.** Ageing and hormones. *Eur J Clin Invest* 1999 Mar;29(3):210-213
11. **Tserotas K, Merino G.** Andropause and the aging male. *Arch Androl.* 1998;40:87-93.
12. **Sapin MR.** Immune system and immunodeficiency. *Klin Med (Mosk)* 1999;77(1):5-11
13. **Rogaev EI.** Genetic basis for Alzheimer's disease and other dementias and prospects of molecular diagnosis. *Vestn Ross Akad Med Nauk* 1999;(1):33-9
14. **Forsling ML, Montgomery H, Halpin D, Windle RJ, Treacher DF.** Daily patterns of secretion of neurohypophyseal hormones in man: effect of age. *Exp Physiol.* 1998;83:409-418.
15. **Dawson R Jr, Pelleymounter MA, Cullen MJ, Gollub M, Liu S.** An age-related decline in striatal taurine is correlated with a loss of dopaminergic markers. *Brain Res Bull* 1999 Feb;48(3):319-24
16. **Small SA, Stern Y, Tang M, Mayeux R.** Selective decline in memory function among healthy elderly. *Neurology.* 1999;52:1392-1396.
17. **Ebeling PR.** Osteoporosis in men. New insights into aetiology, pathogenesis, prevention and management. *Drugs Aging.* 1998;13:421-434.
18. **Rudolph KL, Chang S, Lee HW, Blasco M, Gottlieb GJ, Greider C, DePinho RA.** Longevity, stress response, and cancer in aging telomerase-deficient mice. *Cell* 1999 Mar 5;96(5):701-12
19. **Katzeff HL.** Increasing age impairs the thyroid hormone response to overfeeding. *Proc Soc Exp Biol Med* 1990 Jul;194(3):198-203
20. **Bortz WM 2nd, Wallace DH.** Physical fitness, aging, and sexuality. *West J Med* 1999 Mar;170(3):167-9
21. **Clark RV.** Clinical andrology: History and physical examination. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1994;23:699-705.
22. **Plymate SR.** Hypogonadism. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1994;23:749-756.
23. **Stenbach H.** Age-associated testosterone decline in men: clinical issues for psychiatry. *Am J Psychiatry.* 1998; 155:1310-1318.
24. **Vermeulen A, Kaufman JM.** Ageing of the hypothalamo-pituitary-testicular axis in men. *Horm Res.* 1995;43:25-28.
25. **Janczewski Z, Bablok L, Fracki S, Smith A.** Historical structure of the testes in andropause. *Pol Tyg.* 1992; 47:530-532.
26. **Tenover JL.** Testosterone and the aging male. *J Androl.* 1997;18:103-106.
27. **Kaufman JM, Vermeulen A.** Declining gonadal function in elderly men. *Baillieres Clin Endocrinol Metab.* 1997;11:289-309.
28. **Castellon EA.** Influence of age, hormones and germ cells on glutathione S-transferase activity in cultured Sertoli cells. *Int J Androl.* 1999;22:49-55.
29. **Velazquez E, Bellabarba Arata G.** Testosterone replacement therapy. *Arch Androl.* 1998;41:79-90.
30. **Tenover JL.** Testosterone and the aging male. *J Androl.* 1997;18:103-106.
31. **Tenover JS.** Effects of testosterone supplementation in the aging male. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992;75:1092-1098.
32. **Lignieres B.** Transdermal dihydrotestosterone treatment of "andropause". *Ann Med.* 1993;25:235-241.
33. **Arver S, Dobs AS, Meikle AW, Caramelli KE, Rajaram L, Sanders SW, Mazer NA.** Long-term efficacy and

- safety of a permeation-enhanced testosterone transdermal system in hypogonadal men. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1997; 47:727-737.
34. **Salehian B, Wang C, Alexander G, Davidson T, McDonal V, Berman N, Dudley RE, Ziel F, Swerdloff RS.** Pharmacokinetics, bioefficacy, and safety of sublingual testosterone cyclodextrin in hypogonadal men: comparison to testosterone enanthate-a clinical research center study. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995;80:3567-3575.
35. **Wang C, Iranmanesh A, Berman N, McDonal V, Steiner B, Ziel F, Faulkner SM, Dudley RE, Veldhuis JD, Swerdloff RS.** Comparative pharmacokinetics of three doses of percutaneous dihydrotestosterone gel in healthy elderly men-a clinical research center study. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83:2749-2757.
36. **Meikle AW, Arver S, Dobs AS, Sanders SW, Rajaram L, Mazer NA.** Pharmacokinetics and metabolism of a permeation-enhanced testosterone transdermal system in hypogonadal men: influence of application site-a clinical research center study. *J Clin Endocrinol Metab*. 199;81:1832-1840.
37. **Winters SJ, Atkinson L.** Serum LH concentrations in hypogonadal men during transdermal testosterone replacement through scrotal skin: further evidence that ageing enhances testosterone negative feedback. The Testoderm Study Group. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1997;47:317-322.
38. **Yen SS, Laughlin Ga.** Aging and the adrenal cortex. *Exp Gerontol*. 1998;33:897-910.
39. **Morales AJ, Haubrich RH, Hwang JY, Asakura H, Yen SS.** The effect of six months treatment with a 100 mg daily dose of dehydroepiandrosterone (DHEA) on circulating sex steroids, body composition and muscle strength in age-advanced men and women. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1998;49:421-432.
40. **Guazzo EP, Kirkpatrick PJ, Goodyer IM, Shiers HM, Herbert J.** Cortisol, dehydroepiandrosterone (DHEA), and DHEA sulfate in the cerebrospinal fluid of man: relation to blood levels and the effects of age. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81:3951-3960.
41. **Herbert J.** Neurosteroids, brain damage, and mental illness. *Exp Gerontol*. 1998;33:713-727.
42. **Reiter WJ, Pycha A, Schatzl G, Pokorny A, Gruber DM, Huber JC, Marberger M.** Dehydroepiandrosterone in the treatment of erectile dysfunction: a prospective, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Urology*. 1999;53:590-594.
43. **Flynn MA, Weaver-Osterholtz D, Sharpe-Timms KL, Allen S, Krause G.** Dehydroepiandrosterone replacement in aging humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84:1527-1533.
44. **Baulieu EE.** Neurosteroids: a novel function of the brain. *Psychoneuroendocrinology*. 1998;23(8):963-987.
45. **Bastianetto S, Ramassamy C, Poirier J, Quirion R.** Dehydroepiandrosterone (DHEA) protects hippocampal cells from oxidative stress-induced damage. *Brain Res Mol Brain Res*. 1999;66:35-41.
46. **Markowitz JS, Carson WH, Jackson C.** Possible dihydroepiandrosterone-induced mania. *Bio Psychiatry*. 1999;45:241-242.
47. **Zgliczynski S, Ossowski M, Slowinska-Srzednicka J, Brzezinska A, Zgliczynski W, Soszynski P, Chotkowski E, Srzednicki M, Sadowski Z.** Effect of testosterone replacement therapy on lipids and lipoproteins in hypogonadal and elderly men. *Atherosclerosis*. 1996;121:35-43.
48. **Solerte SB, Fioravanti M, Schifino N, Cuzzoni G, Fontana I, Vignati G, Govoni S, Ferrari E.** Dehydroepiandrosterone sulfate decreases the interleukin-2-mediated overactivity of the natural killer cell compartment in senile dementia of the Alzheimer type. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 1999;10:21-27.
49. **Pugh TD, Oberley TD, Weindruch R.** Dietary intervention at middle age: caloric restriction but not dehydroepiandrosterone sulfate increase lifespan and lifetime cancer incidence in mice. *Cancer Res*. 1999; 59:1642-1648.
50. **Moran C, Knochenhauer E, Bootes LR, Azziz R.** Adrenal androgen excess in hyperandrogenism relation to age and body mass. *Fertil Steril*. 1999;71:671-674.
51. **Araghi-Niknam M, Ardestani SK, Molitor M, Inserra P, Eskelson CD, Watson RR.** Dehydroepiandrosterone (DHEA) sulfate prevents reduction in tissue vitamin E and increased lipid peroxidation due to murine retrovirus infection of aged mice. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1998;218: 210-217.
52. **Toogood AA, Shalet SM.** Ageing and growth hormone status. *Baillieres Clin Endocrinol Metab*. 1998;12:281-296.
53. **Coiro V, Volpi R, Davoli C, Caffarri G, Chiodera P.** Influence of age on the GH response to sumatriptan administration in man. *J Neural Transm Gen Sect*. 1995; 101:195-200.
54. **Yu H, Berkel H.** Insulin-like growth factors and cancer. *J La State Med Soc*. 1999;151:218-223.
55. **Chapurlat RD, Delmas PD.** Bone and hormones. Effects of growth hormone on bone tissue in adults. *Presse Med*. 1999;28:559-562.
56. **Prakasam G, Yeh JK, Chen MM, Castro-Magana M, Liang CT, Aloia JF.** Effects of growth hormone and testosterone on cortical bone formation and bone density in aged orchiectomized rats. *Bone*. 1999;24:491-497.
57. **Copinschi G, Leproult R, Van Onderbergen A, Caufriez A, Cole KY, Schilling LM, Mendel CM, De Lepeleire I, Bolognese JA, Van Cauter E.** Prolonged oral treatment with MK-677, a novel growth hormone secretagogue, improves sleep quality in man. *Neuroendocrinology*. 1997; 66:278-286.
58. **Zachwiiwja JJ, Yarasheski KE.** Does growth hormone therapy in conjunction with resistance exercise increase muscle force production and muscle mass in men and women aged 60 years or older? *Phys Ther*. 1999;79:76-82.
59. **Leonsson M, Oscarsson J, Bosaeus I.** Growth hormone (GH) therapy in GH-deficient adults influences the response to a dietary load of cholesterol and saturated fat in terms of cholesterol synthesis, but not serum low density lipoprotein cholesterol levels. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 1999;84:1296-303.
60. **Toogood AA, Shalet SM.** Ageing and growth hormone status. *Baillieres Clinical Endocrinology and Metabolism*. 12(2):281-96, 1998 Jul.

61. **Marcus R.** Recombinant human growth hormone as potential therapy for osteoporosis. *Baillieres Clinical Endocrinology and Metabolism*. 12(2):251-60, 1998 Jul.
62. **Christ ER, Cummings Mh, Albany E, Umpleby AM, Lumb PJ, et al.** Effects of growth hormone (GH) replacement therapy on very low density lipoprotein apolipoprotein B 100 kinetics in patients with adult GH deficiency: a stable isotope study. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 84(1):307-16, 1999 Jan.
63. **Janssen YJ, Doornbos J, Roelfsema F.** Changes in muscle volume, strength, and bioenergetics during recombinant human growth hormone (GH) therapy in adults with GH deficiency. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 84(1):279-84, 1999 Jan.
64. **Parini P, Angelin B, Rudling M.** Cholesterol and Lipoprotein Metabolism in Aging: Reversal of Hypercholesterolemia by Growth Hormone Treatment in Old Rats. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999;19:832-839.
65. **Smith RG, Feighner S, Prendergast K, Guan X, Howard A.** A New Orphan Receptor Involved in Pulsatile Growth Hormone Release. *Trends in Endocrinology and metabolism*. 1999;10:128-135.
66. **Florkowski Cm, Barnard R, Livesey JH, Veveris T.** Growth hormone binding protein correlates strongly with leptin and percentage body fat in GH-deficient adults, is increased by GH replacement but does not predict IGF-I response. *Growth Hormone and IGF Research*. 1999; 9:35-40.
67. **Gill MS, Toogood AA, Jones J, Clayton PE, Shalet SM.** Serum leptin response to the acute and chronic administration of growth hormone (GH) to elderly subjects with GH deficiency. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 84(4):1288-95, 1999 Apr.
68. **Rosen CJ, Pollak M.** Circulating IGF-I: New Perspectives for a New Century. *Trends in endocrinology and metabolism*. 1999;10:136-141.
69. **Colao A, Cerbone G, Pivonello R, Aimaretti G, et al.** The growth hormone (GH) response to the arginine plus GH-releasing hormone test is correlated to the severity of lipid profile abnormalities in adult patients with GH deficiency. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 84(4):1277-82, 1999 Apr.
70. **Lanzi R, Losa M, Mignogna G, Caumo A, Pontiroli AE.** The control on growth hormone release by free fatty acids is maintained in acromegaly. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 84(4):1234-8, 1999 Apr.
71. **Ghigo E, Arvat E, Aimaretti G, Broglio F, Giordano R, Camanni F.** Diagnostic and therapeutic uses of growth hormone-releasing substances in adult and elderly subjects. *Baillieres Clinical Endocrinology and Metabolism*. 12(2):341-58, 1998 Jul.
72. **Micic D, Popovic V, Kendereski A, Macut D, Casanueva FF, Dieguez C.** Growth hormone secretion after the administration of GHRP-6 or GHRH combined with GHRP-6 does not decline in late adulthood. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1995;42:191-194.
73. **Langer M, Hartmann J, Turkof H, Waldhauser F.** Melatonin in the human-an overview. *Wien Klin Wochenschr*. 1997;109:707-713.
74. **Pevet P.** Melatonin and biological rhythms. *Therapie*. 1998;53:411-420.
75. **Touitou Y, Bogdan A, Auzéby A, Selmaoui B.** Melatonin and aging. *Therapie*. 1998;53:473-478.
76. **Touitou Y, Feve M, Bogdan A, Reinberg A, De Prins J, Beck H, Touitou C.** Patterns of plasma melatonin with ageing and mental condition: stability of nyctohemeral rhythms and differences in seasonal variations. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1984;106:145-151.
77. **Srinivasan V.** Melatonin, biological rhythm disorders and phototherapy. *Indian J Physiol Pharmacol*. 1997; 41:309-328.
78. **Zhang Z, Araghi-Niknam M, Liang B, Insera P, Ardestani SK, Jiang S, Chow S, Watson RR.** Prevention or immune dysfunction and vitamin E loss by dehydroepiandrosterone and melatonin supplementation during murine retrovirus infection. *Immunology*. 1999;96: 291-297.
79. **Duffy JF, Dijk DJ, Hall EF, Czeisler Ca.** Relationship of endogenous circadian melatonin and temperature rhythms to self-reported preference for morning or evening activity in young and older people. *J Investig Med*. 1999;47: 141-150.
80. **Rasmussen DD, Boldt BM, Wilkinson CW, Yellon SM, Matsumoto Am.** Daily melatonin administration at middle age suppresses male rat visceral fat, plasma leptin, and plasma insulin to youthful levels. *Endocrinology*. 1999; 140:1009-1012.
81. **Liu RY, Zhou Jn, van Heerikhuizen J, Hofman Ma, Swaab DF.** Decreased melatonin levels in postmortem cerebrospinal fluid in relation to aging, Alzheimer's disease, and apolipoprotein E-epsilon 4/4 genotype. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84:323-327.
82. **Dijk DJ, Duffy JF, Riel E, Shanahan TL, Czeisler CA.** Ageing and the circadian and homeostatic regulation of human sleep during forced desynchrony of rest, melatonin and temperature rhythms. *J Physiol (Lond)*. 1999;516:611-627.
83. **Gonca Akbulut K, Gonu I B, Akbulut H.** Differential effects of pharmacological doses of melatonin on malondialdehyde and glutathione levels in young and old rats. *Gerontology*. 1999;45:67-71.
84. **Koistinen HA, Koivisto VA, Karonen SL, Ronnema T, Tilvis RS.** Serum leptin and longevity. *Aging (milano)*. 1998;10:449-454.
85. **Antonejevic IA, Murck H.** Elevated nocturnal profiles of serum leptin in patient with depression. *J Psychiatric Res* 1998;32:403-410.
86. **Dix D, Cohen P.** On the role of aging in carcinogenesis. *Anticancer Res*. 1999;19:723-726.

