

Decremento en los andrógenos circulantes en el hombre durante la senescencia

Renata P. Saucedo,* María Eugenia Fonseca,* Lourdes Basurto,* Raquel Ochoa,*
Martha Sánchez,* Arturo Zárate*

Recepción: 29 de septiembre de 1999

aceptación: 5 de enero de 2000

Resumen

Existe controversia en cuanto a la concentración de los andrógenos circulantes en el hombre durante la senescencia, cuya explicación se ha aducido que los resultados dependen de la edad de las personas estudiadas, del método bioquímico utilizado y de la variedad del andrógeno analizado. Nosotros hemos realizado un estudio descriptivo en un grupo de hombres de 60 a 70 años de edad, para conocer las variaciones en los niveles de andrógenos circulantes y otras hormonas interrelacionadas, así como para comparar los resultados con otro grupo de hombres normales de 20 a 44 años de edad. Se midieron los niveles de testosterona (T) y sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEA-S), además de las de hormona estimulante del folículo (FSH), hormona luteinizante (LH), 17β -estradiol (E), corticotropina (ACTH), prolactina (PRL), factor de crecimiento insulinoide o somatomedina (IGF-1) y la proteína transportadora de hormonas sexuales (SHBG) mediante métodos de quimioluminiscencia y radioinmunoanálisis. En el grupo senescente se encontró un decremento significativo ($p < 0.001$) en los niveles de T y de DHEA-S; asimismo descendieron los niveles de E, aunque en menor proporción. Tanto los niveles de LH como de FSH aumentaron con la edad, pero no se encontraron cambios en las concentraciones de ACTH y cortisol ni SHBG. Por otra parte fue notable el descenso en los valores de PRL e IGF-1 en el grupo de 60-70 años. Los datos aquí presentados concuerdan en parte con los de otros investigadores que apuntan a un decremento en los andrógenos tanto de origen testicular como los corticosuprarenales sin guardar una correlación estrecha con los niveles de gonadotropinas, ACTH y SHBG. Se confirma el descenso en el funcionamiento somatotrópico para IGF-1 y de la PRL, lo cual apoya la teoría de una senescencia adenohipofisaria. Un siguiente estudio será determinar el efecto de la terapia de reemplazo hormonal con andrógenos sintéticos sobre las variables analizadas.

Palabras clave: *Envejecimiento, testosterona, dehidroepiandrosterona-sulfatada, hormonas adenohipofisarias, andropausia.*

Summary

It has been reported that circulating androgens exhibit a decrement with aging in men; however, there are some controversial results. We have carried out a descriptive study in a group of men aged 60-70 years. In order to determine levels of androgens in serum, the results were compared with those obtained in another group in normal men 20-44 years of age. Measurements included circulating levels of testosterone (T), dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA-S), LH, FSH, estradiol (E), ACTH, prolactin (PRL), IGF-1, and SHBG. The group of older men group showed a significant decrement of T and DHEA-S, as well as E. An increment of FSH and LH without changes of ACTH, cortisol and SHBG was demonstrated. Collaterally, PRL and IGF-1 decreased in aging men. The present data demonstrated a significant decrement of circulating androgens, both T and DHEA-S coinciding with elevation of gonadotropins. It is concluded that aging is accompanied by changes of a decrement of androgens, of gonads, and adrenal origin. Further studies will investigate the effect of testosterone replacement in aging men.

Key words: *Aging, testosterone, dehydroepiandrosterone, sulfte chiel, adenohypofisary, andropause*

*Unidad de Investigación en Enfermedades Endocrinas, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional, Instituto Mexicano del Seguro Social. Correspondencia y solicitud de sobretiros: Dr. A. Zárate, Hospital de México, Agrarismo 208-601, 11800 México D.F., Tel. 5627 6913, e-mail: azarat@mediweb.com.mx

Introducción

En varios estudios realizados en el hombre se ha encontrado que con la edad existe decremento gradual de los niveles circulantes de andrógenos de origen testicular como la testosterona¹⁻³ y de origen suprarrenal como la DHEA-S,^{2,4,5} así como incremento de gonadotropinas que no es proporcional a la disminución de andrógenos.^{2,3} En contraste otros estudios señalan variaciones hormonales mínimas en el hombre senescente, tales diferencias pueden atribuirse: a) la edad de los participantes, b) la variedad del andrógeno analizado y c) los métodos analíticos empleados. Asimismo se ha observado una disminución en los niveles de GH e IGF-1.^{2,6} En lo que respecta al estudio del E, PRL y SHBG existe gran controversia.^{1-3,7-11} Por lo anterior, se realizó un estudio transversal comparativo para medir los niveles de andrógenos testiculares y suprarrenales, así como diversas hormonas interrelacionadas en un grupo de hombres sanos entre 60 y 70 años y otro de 20 a 44 años de edad.

Material y método

Participantes

Se seleccionaron 80 hombres sanos que asistieron a la clínica de atención del sistema de la Universidad Nacional Autónoma de México (Facultad de Estudios Superiores Zaragoza). La edad de los participantes fluctuó entre 20 y 70 años; se establecieron dos grupos de edad, el primer grupo incluyó 40 hombres entre 20 y 44 años y el segundo estuvo constituido por 40 participantes de 60 a 70 años. A cada participante se le sometió entre las 7.00 y 8.00 horas a la toma de una muestra venosa para su estudio hormonal.

Todas las determinaciones bioquímicas se realizaron en el Laboratorio de Endocrinología de la Unidad de Investigación Médica de Enfermedades Endocrinas del IMSS.

Método

Las determinaciones hormonales de LH, FSH, PRL y ACTH se realizaron por quimioluminiscencia

inmunométrica y las de cortisol, DHEA-S y testosterona por quimioluminiscencia competitiva en el analizador automatizado para inmunoensayos enzimáticos con detección por quimioluminiscencia MCA IMMULITE de *Diagnostic Products Corporation* (Los Angeles, CA, USA) utilizando estuches comerciales para inmunoensayos automatizados de Diagnostic Products Corporation. Para LH la sen-

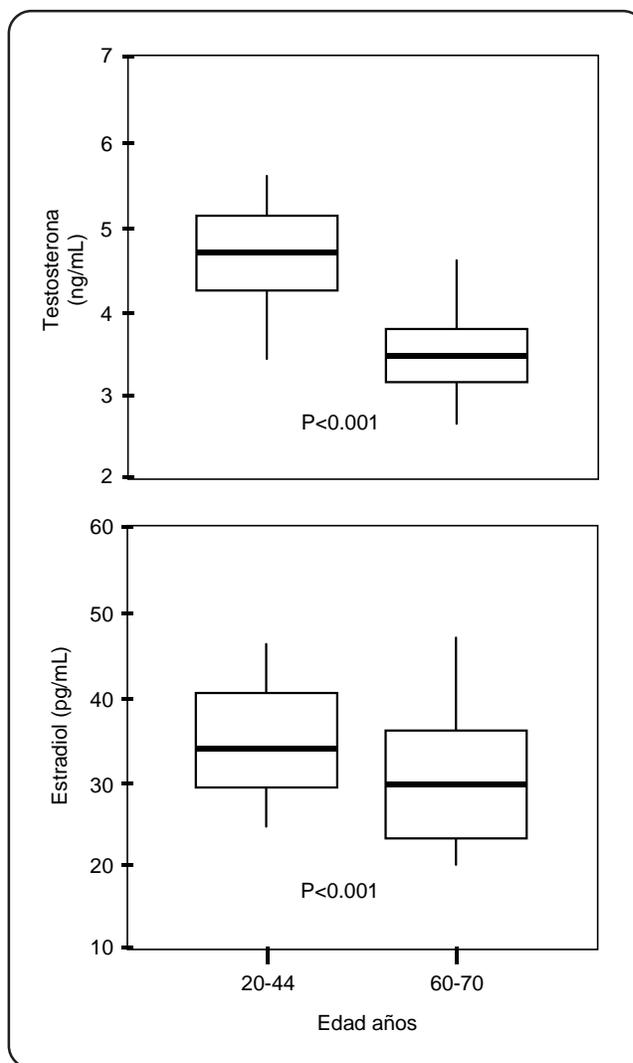


Figura 1. Los datos se presentan en cajas que ilustran la mediana y los cuartiles y con la línea que muestra los valores máximo y mínimo. Se puede observar la diferencia significativa ($p < 0.001$) en los valores de testosterona entre el grupo de hombres jóvenes comparado con el senescente en el recuadro superior. En el recuadro inferior se muestra el decremento ($p < 0.01$) en los niveles de estradiol en el grupo de hombres de 60-70 años de edad.

sibilidad fue 0.7 mUI/ML con coeficiente de variación (CV) intra e interensayo de 5.7% y 9.6%, para FSH 0.1 mUI/ml, 6.4% y 7.5%, para PRL 0.5 ng/ml, 6.2% y 8.5%, para ACTH 9 pg/ml, 5.6% y 7.7%, para DHEA-S 2 µg/dl, 8.2% y 12%, para cortisol 0.2 µg/dl, 7.6% y 10.1% y para testosterona 10 ng/dl, 7.4% y 9.7% respectivamente. El estradiol se determinó por radioinmunoanálisis (RIA) de fase sólida utilizando estuches comerciales de la misma firma comercial; SHBG se determinó por RIA de doble anticuerpo con estuches comerciales de *Diagnostic Systems Laboratories* (Texas, USA); la sensibilidad para el estradiol fue 8 ng/ml, con CV intra e interensayo de 5.3% y 6.4% y para SHBG 5 nmol/L, 2.6% y 3.3% respectivamente. La determinación de IGF-1 se realizó por un análisis inmunoradiométrico con extracción de IGF-1 con una mezcla de alcohol ácido utilizando estuches comerciales de la firma comercial mencionada anteriormente, con una sensibilidad de 0.8 ng/ml y un CV intra e interensayo de 2.6% y 4.4% respectivamente.

Análisis estadístico

Los datos se representan como gráficas de cajas en donde se señalan la mediana y los cuartiles 1 y 3, señalando los extremos de las mediciones de cada analito. Las diferencias se analizaron mediante una t de student y se le dio significancia a un valor menor de 0.05.

Resultados

Se encontró decremento significativo ($p < 0.001$) en los niveles circulantes de testosterona en el grupo de hombres entre 60 y 70 años de edad (Figura 1) coincidiendo con el incremento en los niveles de LH y en aparente menor grado de FSH (Figura 2); los niveles de estradiol también mostraron decremento significativo ($p < 0.01$) como se muestra en la Figura 1. Las concentraciones de DHEA-S decrecieron significativamente ($p < 0.001$) con la edad sin que se observaran diferencias en las concentraciones plasmáticas de ACTH (Figura 3); los niveles de cortisol y SHBG no mostraron diferencias entre los dos grupos de hombres. Adicionalmente se

encontró decremento significativo ($p < 0.001$) en los niveles circulantes de PRL e IGF-1. (Figura 4)

Discusión

En las personas mayores de 59 años se confirmó un descenso importante en los niveles circulantes de andrógenos tanto de origen testicular como es esencialmente la testosterona y de la corteza suprarrenal representada por la DHEA-S, coinci-

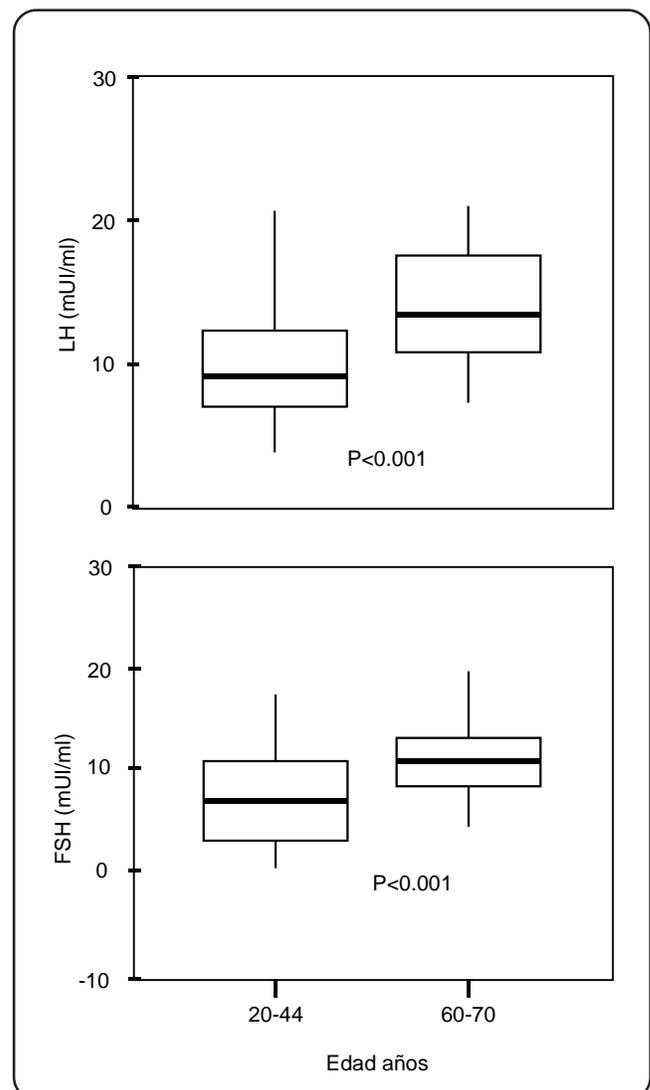


Figura 2. El incremento en los niveles circulantes de LH y FSH fueron significativos ($p < 0.001$) en el grupo de hombres mayores a 60 años de edad. El margen intercuartil es aceptable y las cajas tienden a una simetría. Los datos se ilustran como en la figura 1.

diendo con el incremento en las concentraciones de LH y FSH, pero sin cambios en los niveles de ACTH. A este respecto se debe puntualizar que el ascenso en gonadotropinas no alcanza la magnitud que se observa en mujeres postmenopáusicas.¹² En el hombre el E circulante es producto de la aromatización de testosterona y androstendiona testiculares y por ello se explica el descenso en los

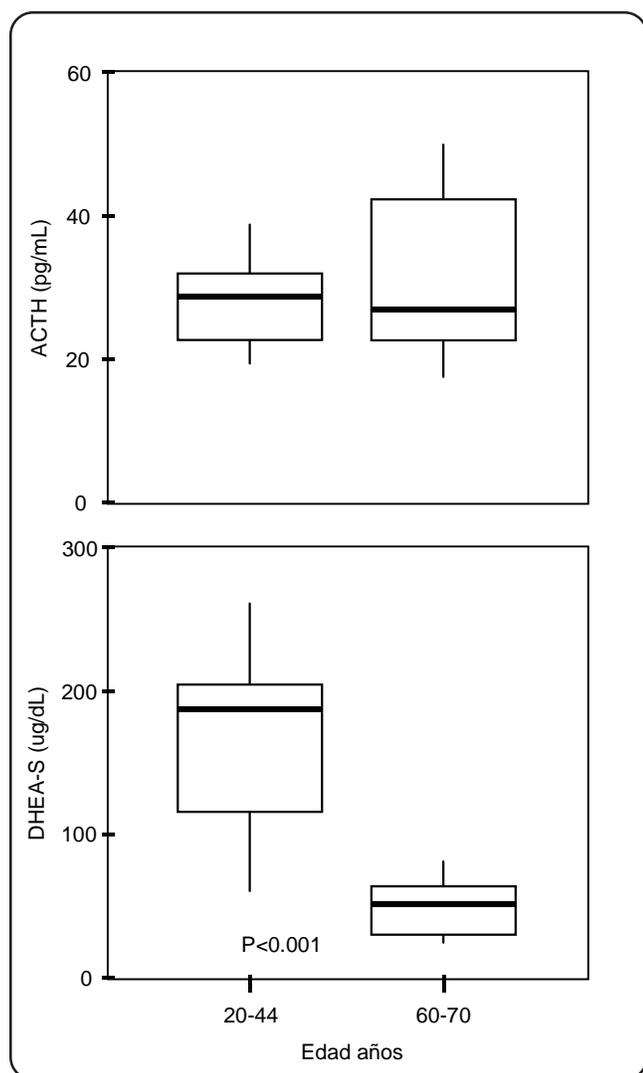


Figura 3. En el recuadro inferior se observa un descenso notable en las concentraciones séricas de DHEA-S en el grupo de hombre de 60 a 70 años de edad; además se observa una caja simétrica con intercuartiles pequeños, de tendencia central y valores extremos en una banda no amplia. En cambios, los valores en las personas más jóvenes tuvieron gran dispersión con una caja asimétrica, con mediana más cerca del cuartil superior. Por otra parte, la diferencia en las mediciones de ACTH no fue significativa entre los dos grupos y mostró mayor dispersión en la senescencia (recuadro superior).

niveles encontrados en la senescencia, pero llamó la atención que las cifras encontradas están cerca de las que se observan en la fase folicular temprana y premenopausia.¹² El decremento importante en la circulación de DHEA-S traduce la síntesis disminuida de andrógenos por la corteza suprarrenal, que ha sido enfatizado en otras publicaciones y apoyan el concepto de cierto grado de adrenopausia en la senescencia;^{2,4,5} sin embargo los niveles de cortisol y ACTH no se modificaron con la edad lo cual sugiere que existe mayor concordancia entre DHEA-S y FSH/LH. Se esperaría un incremento en los niveles de SHBG ante el descenso concurrente de T, sin embargo no se encontraron cambios a diferencia de los resultados obtenidos en estudios previos,^{7,8} y esto puede tener relación con la disminución de E. Se confirmó que en la senescencia se presenta un decremento en los niveles de IGF-1 que se considera como el mejor indicador del estado del eje somatotrópico ya que representa indirectamente la producción de hormona de crecimiento por ser IGF-1 su relevo final biológico.^{13,14} Por otra parte, se encontró que también descienden los valores de PRI con la edad, de la misma manera de lo que ocurre en la menopausia y esto apoya la suposición de una disminución en la función de la adenohipófisis con relación a la secreción dual de hormona de crecimiento-prolactina.¹² Los datos anteriores apuntan a que el incremento de la edad coincide con modificaciones en la producción hormonal y que ésta muestra cierto grado de dicotomía entre el hombre y la mujer;¹⁵ en el hombre la andropausia se traduce por el incremento en gonadotropinas coincidiendo con el descenso en andrógenos, particularmente DHEA-S y testosterona, así como cierto grado de hipofunción adenohipofisaria relativa a través del descenso de PRI y de IGF-1. En la actualidad se ha continuado este estudio con uno experimental clínico controlado para conocer el efecto de la terapia de sustitución con andrógenos en el hombre senescente sobre las variables hormonales, porque hasta ahora existen informes divergentes al respecto.

Agradecimientos

Apoyado parcialmente por un donativo de la Coordinación de Investigación Médica para programas de posgrado del IMSS. El trabajo ha servido de tesis para obtener la licenciatura de QFB de Renata Patricia Saucedo. Se agradece la labor editorial de Patricia Hernández.

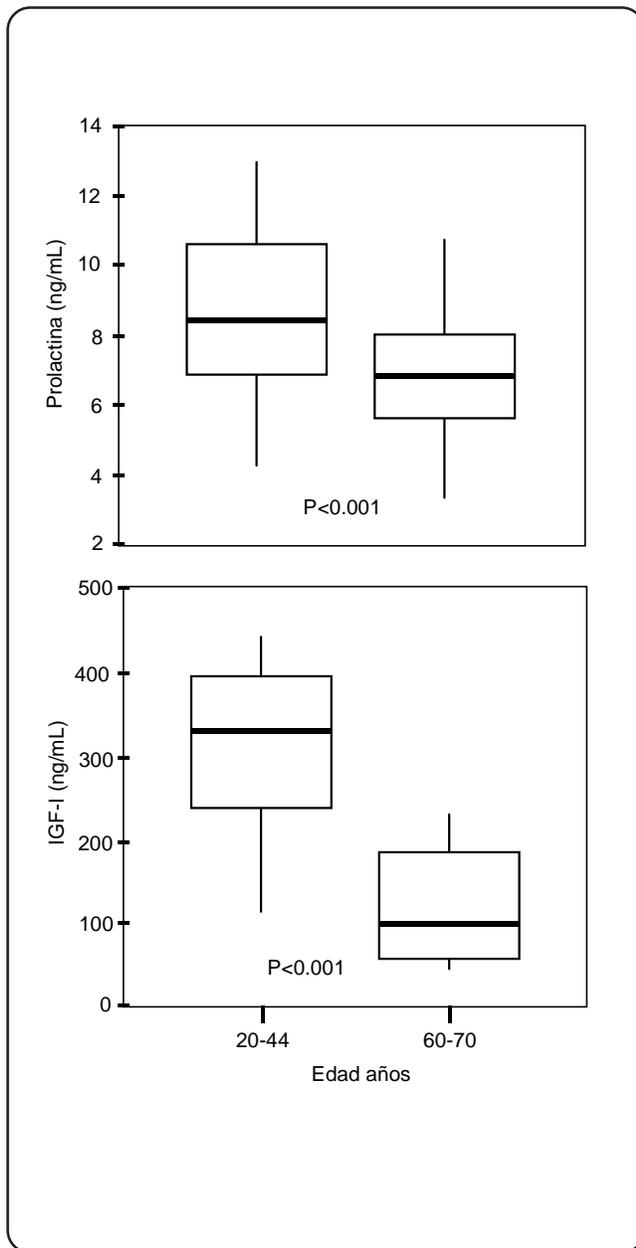


Figura 4. Se encontró decremento significativo ($p < 0.001$) en la senescencia en los valores de IGF-1 (recuadro inferior) y prolactina (recuadro superior). Además se observan cajas simétricas con poco espacio intercuartil y cercanía de los cuartiles superior e inferior a la mediana en el grupo de 60-70 años de edad. Los datos se ilustran de manera similar a la figura 1.

Referencias

1. **Ferrini RL, Barret-Connor E.** Sex hormones and age: a cross-sectional study of testosterone and estradiol and their bioavailable fractions in community-dwelling men. *Am J Epidemiol* 1998;147:750.
2. **Gray A, Feidman HA, McKinlay JB, 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.
3. **Davidson JM, Chen JJ, Crapo I, Gray GD, Greenleaf WJ, Catania JA.** Hormonal changes and sexual function in aging men. *J Clin Endocrinol Metab* 1983;57:71.
4. **Orentreich N, Brind JI, Rizer RL, Vogeliman JH.** Age changes and sex differences in serum dehydroepiandrosterone sulfate concentrations throughout adulthood. *J Clin Endocrinol Metab* 1984;59:551.
5. **Birkenhager-Gillese EG, Derksen J, Lagaay AM.** Dehydroepiandrosterone sulphate (DHEAS) in the oldest old, aged 85 and over. *Ann NY Acad Sci* 1994;719:543.
6. **Zadik Z, Chalew SA, McCarter RJ, Meistas M, Kowarski AA.** The influence of age on the 24-hour integrated concentration of growth hormone in normal individuals. *J Clin Endocrinol Metab* 1985;60:513.
7. **Bartsch W.** Interrelations hips between sex hormone-binding globulin and testosterone, 5 α -dihydrotestosterone, and oestradiol 7b in blood of normal men. *Maturitas* 1980;2:109.
8. **Caristrom K, Eriksson A, Stege R, Rannevik G.** Relationship between serum testosterone and sex hormone-binding globulin in adult men with intact or absent gonadal function. *Int J Androl* 1990;13:67.
9. **Zumoff B, Strain GW, 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.
10. **Vekemans M, Robyn C.** Influence of age on serum prolactin levels in woman and men. *Br J Med* 1975;27:738.
11. **Fonseca E, Cruz L, Loustonau E, Ochoa R, Hernández M, Zárate A.** Estrogen replacement therapy increases prolactin levels in postmenopausal women. *Menopause* 1997;4:201.
12. **Fonseca E, Ochoa R, Galván R, Hernández M, Mercado M, Zárate A.** Increased serum levels of hormone and insulin-like growth factor 1 associated with simultaneous decreased of circulating insulin in postmenopausal women receiving hormone replacement therapy. *Menopause* 1999;6:56.
13. **Toogood A, O'Neill E, Shalet ES.** Beyond the somatopause: growth hormone deficiency in adults over the age of 60 years. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:460.
14. **Hoffman DM, O'Sullivan A, Baxter R, Ho KK.** Diagnosis of growth hormone deficiency in adults. *Lancet* 1994;343:1064.
15. **Lamberts S, Van den Beld A, Van der Lely A.** The endocrinology of aging. *Science* 1997;278:419.

