
Criterios Bioquímicos en Andropausia

Haydée Benencia, Estela Cardoso, Sergio Damilano, Patricia Otero, Hugo Scaglia

Se ha definido andropausia como la disminución de los niveles de testosterona circulante (To) por debajo del rango de referencia normal para hombres jóvenes. Este descenso de To relacionado con la edad origina el síndrome clínico de deficiencia androgénica⁽¹⁾. La declinación de To en el varón con la edad es gradual, y en la etiología estarían involucrados defectos periféricos y centrales que se discutirán posteriormente. Estudios longitudinales han definido que la testosterona total (TT) desciende progresivamente desde la 3ª a la 9ª década de vida, 0.032 ng/ml por año, a una velocidad constante⁽²⁾.

La medida de TT es el test más apropiado para definir si un hombre añoso es hipogonádico. Según la Segunda Reunión Anual de Consenso sobre Andropausia de la Sociedad Americana de Endocrinología (Cunningham G, Swerdloff R - Summary from the 2nd. Annual Andropause Consensus Meeting) en términos generales con niveles de TT inferiores a 2.0 ng/ml se puede afirmar que el individuo es hipogonádico. Concentraciones de TT mayores o iguales a 4 ng/ml excluyen deficiencia androgénica. La duda se plantea cuando los valores están entre 2.0 y 4.0 ng/ml. En este caso, deberá realizarse la repetición de TT seguidas por la evaluación de testosterona libre (ToL) y/o Testosterona Biodisponible (Tobio). Las evaluaciones posteriores serán las mismas que para cualquier otro hombre hipogonádico sin importar la edad.

Al evaluar la concentración de To en el varón debe tenerse en cuenta la variación circadiana de la hormona. En el hombre joven la secreción máxima de To es matutina (6-9) hs, y el nadir es vespertino (19-21 hs). En el hombre añoso (58-82 años) se ha descrito ausencia o atenuación del ritmo circadiano de To con respecto al varón joven, siendo la muestra matutina de elección para la determinación de To.

En base a lo expuesto consideramos que la determinación de TT sérica constituye el análisis más

apropiado para determinar si un individuo añoso es o no hipogonádico. En un hombre con valores borderline de To total, con concentraciones de prolactina o gonadotrofinas que no proveen una justificación de los niveles marginales de To, las concentraciones de To libre o ToBio brindan adecuada información del status androgénico del paciente.

La TT puede ser medida por cualquier método manual o automatizado que esté validado con un método de referencia (espectrometría de masa y cromatografía gaseosa). Si bien cualquiera de los métodos existentes en el mercado son adecuados para dosar TT en el rango de varones normales o aún hipogonádicos, carecen de precisión para determinar concentraciones de TT por debajo de 1 ng/ml^(3,4).

El método de elección para cuantificar ToL es la diálisis de equilibrio. La ToL calculada a partir de los valores de TT, SHBG y albúmina brinda resultados comparables a los obtenidos por diálisis⁽⁵⁾. No es válido determinar ToL por métodos que utilizan trazador análogo; estos métodos, que aún están en el mercado, dan valores de más de 60 % por debajo de los obtenidos por el método de referencia^(6,7).

La ToBio o Testosterona-no unida a SHBG representa la fracción biodisponible de la hormona que actúa en el órgano blanco de la acción del andrógeno. La ToBio puede ser obtenida por precipitación con sulfato de amonio al 50 % (método de elección). En este método la ToBio es la suma de las masas de testosterona libre y testosterona unida a la albúmina del sobrenadante. La TBio también puede ser calculada a partir de las concentraciones de To total, SHBG y albúmina.

La determinación de SHBG puede realizarse por metodología manual (IRMA) o automatizada (quimioluminiscencia o electroquimioluminiscencia), métodos que estiman la capacidad de unión de esta proteína a su ligando natural, la testosterona⁽⁸⁾.

Cuando se estudian las concentraciones de ToL y Tobio se considera la existencia de déficit androgé-

nico con valores de ToL inferiores a 0,2256 nmol/L, y para Tobio menores de 0.7 ng/ml ⁽⁹⁾.

Independientemente del método de medida utilizado para la determinación de testosterona circulante, es conveniente que cada laboratorio determine sus propios límites de referencia para cada rango etario, dada la gran variabilidad de valores obtenidos en distintos laboratorios usando distintos reactivos comerciales.

La repetición de la determinación de To luego de 2 a 4 semanas es solamente requerida y económicamente justificada cuando los valores obtenidos se encuentran alrededor del límite inferior de la normalidad.

Características de los distintos ejes hormonales en el envejecimiento

Eje gonadal

La función de las células de Leydig testiculares es controlada por la secreción pulsátil de LH hipofisaria que responde a la descarga episódica en sangre portal del factor liberador de gonadotropinas (LHRH o GnRH) hipotalámico, bajo el control del generador de pulsos de LHRH.

Estudios recientes han demostrado que el envejecimiento afecta el compartimiento central de la cascada neuroendocrina. Las alteraciones neuroendocrinas involucran pulsos de LH de baja frecuencia relacionados con la baja impregnación de andrógenos y del tono opioide, además de un incremento en la sensibilidad a los andrógenos del generador de pulsos de LHRH. La amplitud también estaría reducida en el hombre añoso con respecto a los sujetos jóvenes. Ésto probablemente sea la consecuencia de una reducción en la cantidad de LHRH liberada por el hipotálamo, si bien no hay modificaciones en la respuesta hipofisaria.

En el hombre añoso la LH presenta una vida media prolongada, ésto es debido a un mayor contenido de ácido siálico en su molécula, lo que explicaría el aumento paradójico de los niveles medios de LH teniendo en cuenta las frecuencia y amplitud reducidas o sin modificaciones descriptas ⁽¹⁰⁾.

En el hombre añoso, con niveles bajos de To, las concentraciones de LH plasmática tienden a aumentar aunque manteniéndose dentro del rango normal.

Los datos emergentes de la literatura avalan la observación de una menor concentración de GnRH en el hombre añoso. La disminución de la amplitud del pulso podría ser la consecuencia de una reducción de neuronas GnRH por apoptosis, como así también una mayor sensibilidad de la unidad hipotálamo-hipofisaria al feedback negativo esteroideo (To, DHT o E2) ⁽¹¹⁾.

La falla testicular primaria y la pulsatilidad alterada del GnRH serían los responsables de la disminución de To, con niveles normales o elevados de LH, que se asociarían al deterioro progresivo del eje gonadal en el varón añoso.

La FSH generalmente está elevada debido, entre otras cosas, a la disminución de síntesis de inhibina testicular. Concentraciones elevadas de FSH y de LH plasmáticas, asociadas a valores disminuidos de To, son marcadores de falla testicular primaria en el hombre de edad.

Ha sido sugerida la cuantificación de LH, FSH y TT (o ToBio) para definir los cambios hormonales en la andropausia.

Como ya se mencionó, la To sérica comienza a declinar a mediados o a fines de la 4ª década de vida en el hombre sano. El descenso de To circulante es lineal hasta los 90 años, a razón de 0.4 % por año, siendo de 1.2 % anual para la concentración de To libre circulante. En varones ambulatorios con enfermedades crónicas (hipertensión, cardiopatía o diabetes) se produce ese mismo descenso asociado a la edad, pero los valores de To estarán 10 a 15 % por debajo de los valores observados en hombres de la misma edad sin enfermedades crónicas. Por otra parte durante el envejecimiento masculino el descenso de To se acompaña de un ascenso de SHBG, lo que determina un nivel de To biodisponible o libre que disminuye en proporción mayor que la observada en la To total. ⁽²⁾

En el monitoreo del varón bajo tratamiento hormonal de reemplazo, no siempre los niveles de To Bio o ToL reflejan la mejoría clínica del individuo bajo tratamiento. Por ello, es más conveniente la medida de TT en lugar de ToBio o libre que dependen de técnicas más complejas y costosas.

La declinación de To en la andropausia resulta a nivel testicular de una disminución en el número de células de Leydig testiculares. Neaves y col. demostraron que las células de Leydig testiculares dismi-

nuyen en un 44 % en hombres de 50 a 76 años con respecto al número encontrado en varones de 20 a 48 años ⁽¹²⁾.

Estas anomalías estructurales están asociadas a una declinación de la función esteroidogénica. La disminución de la producción de esteroides es la consecuencia de una reducción global de la actividad de las enzimas esteroidogénicas, como así también de una reducción de la tasa de transferencia del colesterol a la mitocondria. Más recientemente se confirmó que esa reducción está mediada por una reducción de la expresión de la proteína reguladora StAR y del mRNA de la enzima P450_{scc}. Estas alteraciones de la funcionalidad de las células de Leydig resultan en una respuesta subnormal al estímulo con HCG y un leve incremento en la secreción de LH ⁽¹³⁾.

Eje adrenal

La Dehidroepiandrosterona (DHEA) y su sulfato (DHEA-S) experimentan un descenso significativo con la edad. Los mecanismos específicos responsables de estas modificaciones son poco claros. Se ha propuesto que con la edad se produce una reducción generalizada de la actividad de 17-20 liasa del CYP17 ⁽¹⁵⁾. Otras observaciones adjudican estos cambios a un incremento en la actividad de 3 β hidroxisteroide dehidrogenasa, lo cual podría dar lugar a una más eficiente producción de esteroides Δ 4, incluyendo Cortisol ⁽¹⁶⁾. Las modificaciones de DHEA y DHEAS también podrían deberse a una reducción del citocromo b5, que participa en el transporte de electrones y que tiene una función muy importante en la actividad de la 17,20 liasa.

El receptor responsable para la acción directa de DHEAS es aún desconocido. No se conocen receptores para estos esteroides, siendo principalmente considerados como esteroides intermediarios en la síntesis de esteroides sexuales (andrógenos y estrógenos). También actúan como esteroides neuroactivos, que se sintetizan en el tejido nervioso, a partir de la pregnenolona, habiéndose encontrado acumulación en el cerebro, principalmente como sulfato y ésteres.

Entre los 20-30 años la DHEA alcanza los niveles máximos, a los 40 años el descenso es de aproximadamente 40 % y, entre los 50-60 años, los niveles son un 74 % del observado en el adulto joven. Luego de los 60 años los cambios son menores. Es un excelente marcador de la edad del individuo, pero tiene

una vida media muy corta (15-30 min) por lo que es de elección determinar los valores de DHEA-S plasmáticos que tiene mayor vida media y menor variación diurna.

La DHEA-S también disminuye con la edad, siendo los valores circulantes a los 70-80 años el 74-80 % respecto a los valores periféricos entre los 20-30 años ^(17,18). Los niveles de DHEA-S en plasma varían para cada individuo de la misma edad, esta variación está dada genéticamente.

Eje somatotrófico

A partir de la tercera década de vida, la hormona de crecimiento (GH) disminuye 14 % por década y esta disminución está asociada con el descenso de IGF-I ⁽¹⁹⁾. Los cambios corporales que ocurren con la edad del individuo son: 1) disminución de masa muscular por disminución de síntesis de proteínas musculares, 2) aumento de masa grasa abdominal y acumulación de grasa en tejidos no adiposos y 3) pérdida de masa ósea, están íntimamente relacionados al descenso de IGF1 ⁽²⁰⁾.

El término "somatopausia" indica un nexo entre la declinación de GH y de IGF-I con la edad avanzada y estos cambios corporales mencionados, que caracterizan al envejecimiento. La actividad física es un importante regulador de la actividad del eje somatotrófico, pero en la vejez la respuesta de GH al ejercicio aeróbico está reducida ⁽²¹⁾. Se ha propuesto que la disminución de GH relacionada a la edad es el resultado de un descenso en la estimulación por GHRH y un incremento en la inhibición hipotalámica por somatostatina ⁽²²⁾.

En los pacientes añosos en los que se sospecha insuficiencia de hormona de crecimiento, los pulsos de GH en 24 hs. y las determinaciones plasmáticas de IgF1 e IgFBP3, pueden resultar poco discriminativas, por lo tanto el test de estimulación con arginina es la alternativa indicada para evaluar el estado del eje, particularmente en aquellos individuos con deficiencia pituitaria previa. El test de arginina resulta más apropiado que la hipoglucemia insulínica debido al alto riesgo de infarto de miocardio en la población añosa con esta última prueba.

Eje tiroideo

La literatura internacional describe en el individuo de edad avanzada una reducción de la activi-

dad de eje hipotálamo-hipófiso-tiroideo asociado a una adaptación en la producción de las hormonas tiroideas. Ha sido reportada la reducción de la conversión periférica de la hormona tiroxina (T4) como mecanismo compensatorio que equilibra su menor producción por la glándula tiroidea, manteniéndose las concentraciones libres de las hormonas tiroideas (T3 y T4) en el rango del adulto joven. La progresiva reducción de la actividad de la glándula tiroidea podría ser explicada como una adaptación al nuevo ritmo metabólico asociado a una reducción en la secreción de TSH y menor masa corporal en el varón añoso^(23,24). A pesar de las posibles diferencias en TSH y hormonas tiroideas observadas entre jóvenes y adultos, no es necesario establecer rangos de referencia diferentes para cada edad.

Metabolismo óseo

La disminución de la masa ósea asociada con la edad avanzada es el resultado de una serie de cambios que se producen con el envejecimiento. La absorción y el transporte de calcio en la mucosa intestinal disminuyen como así también la ingesta de calcio por el individuo. Ésto se ve agravado por la disminución de la concentración de 1,25 dihidroxi vitamina D (1,25 di OH vit D) debido a una disminución de la actividad enzimática de 1 α hidroxilasa renal que cataliza la conversión de 25 hidrox vitamina D (25 OH vit D) en 1,25 diOH VIT D (metabolito activo en la absorción de calcio). Además, la concentración de 25 OH vit D está disminuida en el individuo añoso debido a menor exposición al sol y menor actividad física.⁽⁴⁹⁾

Bibliografía

1. Vance ML. Andropause. *GH & IGF Res* 2003; 13:S90-S92.
2. Harman, M.; Metter, J.; Tobin, J. y col. Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:724-731
3. Taieb, J.; Mathian, B.; Millot, F. y col. Testosterone measured by 10 immunoassays and by isotope-dilution gas chromatography-mass spectrometry in sera from 116 men. *Women and children. Clin Chem* 2003; 49:1381-1395.
4. Wang, C.; Catlin, D.; Demers, L. y col. Measurement of total serum testosterone in adult men: comparison of current laboratory methods versus liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:534-543
5. Vermeulen, A.; Verdonck, L.; Kaufman, J. A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:3666-3672
6. Miller, K.K.; Rosner, W.; Lee, H. y col. Measurements of free testosterone in normal women with androgen deficiency. Comparison of methods. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:525-533
7. Ferreiro, L.; Mesch, V.; Sciarretta, L. y col. Comparación de métodos para medición de testosterona libre y biodisponible en suero de hombres. *Rev Arg Endocrinol Metab* 2002; 39:139-146
8. Matsumoto, A. y Bremner, W. Editorial: Serum Testosterone Assay - Accuracy Matters. *J Clin Endocrinol* 2004;89:520-524
9. Araujo, A.; O'Donnell, A.; Brambilla, D. y col. Prevalence and incidence of androgen deficiency in middle-aged and older men: estimates from the Massachusetts aging study. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:5920-5926
10. Kaufman, J.; Deslypere, J.; Giri, M. y col. Neuroendocrine regulation of pulsatile luteinizing hormone secretion in elderly men. *J Ster Biochem Mol Biol* 1990; 37:421-430
11. Gapstur, S.; Gann, P.; Cop, P. y col. Serum androgen concentration in young men: a longitudinal analysis of associations with age, obesity, and race. The CARDIA male hormone study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000;11:1041-1047
12. Neaves, W.; Jonson, L.; Porter, J. y col. Leydig cell numbers, daily sperm production and serum gonadotropic levels in aging men. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 59:756-63
13. Elin, R. y Winters, S. Current controversies in testosterone testing: aging and obesity. *Clin Lab Med* 2004; 24:119-139
14. Mazzeo, R.; Rajkumar, C.; Jennings, G. y col. Norepinephrine spillover at rest and during submaximal exercise in young and old subjects. *J Appl Physiol* 1997;82:1869-74
15. Liu, C.; Laughlin, G.; Fisher, U. y col. Marked at-

- tenuation of ultradian and circadian rhythms of dehydroepiandrosterone in post-menopausal women: evidence for reduced 17,20-desmolase enzymatic activity. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71:900-6
16. **Nestler, J.; McClanahan, M.; Clore, J. y col.** Insulin inhibits adrenal 17,20-lyase activity in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;74:362-367
 17. **Parker, C.R. Jr.** Dehydroepiandrosterone and dehydroepiandrosterone sulfate production in the human adrenal gland during development and aging. *Steroids* 1999;64:640-647
 18. **Moffat, S.; Zonderman, A.; Mitchell Harman, S. y col.** The relationship between longitudinal declines in dehydroepiandrosterone sulfate concentrations and cognitive performance in older men. *Arch Inter Med* 2000; 160:2193-2198
 19. **Legrain, S. y Giraud, L.** Pharmacology and Therapeutic Effects of Dehydroepiandrosterone in Older Subjects. *Drugs Aging*. 2003;20: 949-967
 20. **Perry, H.** The Endocrinology of Aging. *Clin Chem* 1999; 45:8(B):1369-1376
 21. **Orrego, J.; Dimaraki, E.; Symons, K. y col.** Physiological testosterone replenishment in healthy elderly men does not normalize pituitary growth hormone output: evidence against the connection between senile hypogonadism and somatopause. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89: 3255-3260.
 22. **Lanfranco, F.; Gianotti, L.; Giordano, R. y col.** Ageing, Growth Hormone and Physical Performance. *Endocrinol Invest*. 2003; 26:861-72
 23. **Woller, M.; Everson-Binotto, G.; Nichols, E. y col.** Aging-related changes in release of growth hormone and luteinizing hormone in female rhesus monkeys. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002; 87:5160-7.
 24. **Messina, G.; Viceconti, N.; Trinti, B.** Variation in the anatomy and physiology of the thyroid gland in old age. *Recenti Prog Med* 1997; 88:281-6
 25. **Ichikawa, K.; Kaneko, T.; Suzuki, S. y col.** Aging and Hashimoto thyroiditis. *Nippon Ronen Iigakkai Zasshi*. 1998; 35:771-6

Andrógenos y Síndrome Metabólico

Levalle Oscar, Berg Gabriela, Schreier Laura, Aszpis Sergio, Scazziota Alejandra

Distintos estudios poblacionales demostraron correlaciones estadísticamente significativas entre los niveles plasmáticos de testosterona y la distribución del tejido adiposo, la sensibilidad a la insulina, el metabolismo de lipoproteínas y el sistema hemostático entre otros. Todos estos factores de riesgo cardiovascular impactan sobre la función endotelial.

Se debe tener en cuenta que el efecto de la testosterona varía según el sexo a considerar. En el hombre normal, los niveles plasmáticos de testosterona correlacionan directamente con el colesterol-HDL (C-HDL), e inversamente con triglicéridos, colesterol-LDL (C-LDL), fibrinógeno y el inhibidor del activador de plasminógeno tipo 1 (PAI-1). Además, los niveles de testosterona correlacionan inversamente con el índice de la masa corporal (BMI), la circunferencia de la cintura y/o índice cintura /cadera,

acumulación de grasa visceral, niveles de insulina y ácidos grasos libres. Se postula que en el hombre, el nivel bajo de testosterona constituye un componente del síndrome metabólico.

El nivel plasmático de las lipoproteínas se debe, en gran parte, a la actividad de la enzima lipasa hepática, la cual se encuentra regulada por la acción de diversas hormonas: así como los estrógenos la inhiben, los andrógenos y la insulina la activan; esto explica en parte la menor concentración de HDL en el hombre con respecto a la mujer.

En el tejido adiposo abdominal, la testosterona regula el depósito de triglicéridos a través de las enzimas lipoproteína lipasa y lipasa hormona sensible.

Si bien la testosterona tiene una acción anticuagulante y profibrinolítica, por disminución del fibrinógeno y del PAI-1, también tiene un efecto pro-