

CAMBIOS EN LOS NIVELES DE HORMONAS SEXUALES EN EL VARÓN QUE ENVEJECE Y SU RELACIÓN CON EL SÍNDROME DE ADAM

**Departament de Medicina.
Universitat Autònoma de Barcelona**

TREBALL DE RECERCA. LÍNIA DE RECERCA DEL DEPARTAMENT:

INVESTIGACIÓN CLÍNICA EN CIÈNCIES DE LA SALUT

CONVOCATÒRIA JUNY DE 2011

AUTOR: ANA SILVESTRE ALCOVER

DIRECTOR: JOSEP JIMENEZ VILLA

Annex 1

CERTIFICAT DEL DIRECTOR DEL TREBALL DE RECERCA

Josep Jiménez Villa, Professor Associat. Departament de Medicina de la Universitat Autònoma de Barcelona

FA CONSTAR

que el treball titulat "*Cambios en los niveles de hormonas sexuales en el varón que envejece y su relación con el Síndrome de ADAM*" ha estat realitzat sota la meua direcció per la llicenciada Ana Silvestre Alcover, trobant-se en condicions de poder ser presentat com a treball d'investigació de 12 crèdits, dins el programa de doctorat en Medicina Interna (curs 2010-2011) a la convocatòria de juny.

Barcelona, Maig de 2011

Signat:

Josep Jiménez Villa

ÍNDICE

1.-Resumen

2.-Introducción

3.-Material y métodos

3.1.-HIPÓTESIS

3.2.-OBJETIVOS

3.3.-METODOLOGÍA

3.3.1. Diseño del estudio

3.3.2. Población a estudio

3.3.3. Metodología del estudio

a).-Variables sociodemográficas y clínicas

b).-Test de ADAM.

c).-Escala de Depresión Geriátrica de Yesavage

d).-Análisis Bioquímico

3.3.4. Procesamiento y análisis estadístico de los datos

a).-Análisis de correlación

b).-Análisis para la comparación entre grupos

4.-Resultados.

4.1.-Descripción de la muestra

4.2.-Niveles hormonales y su relación con la edad.

4.3.-Diagnóstico clínico del hipogonadismo en el varón mayor: Test de ADAM

5.-Discusión

5.1.-Niveles de hormonas sexuales en el varón que envejece.

5.2.-Diagnóstico de hipogonadismo en el varón mayor.

6.-Conclusiones

6.1.-Variación de los niveles de las hormonas sexuales con la edad.

6.2.-Diagnóstico del Hipogonadismo en el varón que envejece.

7.-Bibliografía

1.-RESUMEN:

En los últimos años está tomando un importante protagonismo el síndrome de ADAM (“Androgen Deficiency in Aging Males”), consecuencia del aumento de la expectativa de vida en los varones.

Ya en los años 90 se realizan estudios que ponen de manifiesto el descenso de las concentraciones plasmáticas de testosterona con el aumento de la edad a partir de los cincuenta años. Posteriormente se describen las características clínicas del síndrome de ADAM pero pese los estudios realizados hasta el momento, todavía no se ha logrado determinar la relación existente entre dicho síndrome y los valores plasmáticos de andrógenos y otros parámetros bioquímicos.

Con la realización de este estudio pretendemos establecer la prevalencia de este síndrome en la población y establecer una relación entre los niveles androgénicos y el diagnóstico del síndrome de ADAM.

Para ello escogeremos la muestra de la población de varones entre cincuenta y ochenta años del departamento 4 de Salud de la CCVV.

La obtención de los datos se realizará mediante la realización de test clínicos fundamentalmente el cuestionario de ADAM.

2.-INTRODUCCIÓN

En los últimos años está tomando un importante protagonismo el Síndrome de Adam (“Androgen Deficiency in Aging Males”) , como lo demuestra el hecho de que aparezca en numerosas publicaciones (J Urol, J Clin Endocrinol Metab, Br J Urol, J Androl) y en congresos ⁽¹⁻²⁾

Este interés es consecuencia del importante incremento en la expectativa de vida en los varones.

El concepto de andropausia no se corresponde exactamente con el concepto de menopausia pues la alteración en la función gonadal de la mujer es brusca frente al descenso paulatino en el varón.

JE Morley⁽³⁾ en su artículo publicado en el año 1999, indica que, aunque no existe un cuadro clínico específico, sí aparecen unas manifestaciones propias del envejecimiento, que se podrían correlacionar con el descenso gradual de las hormonas masculinas.

Morales A.⁽⁴⁾ en el año 2000, realiza una revisión de esta entidad e indica los rasgos clínicos más relevantes. Respecto a las alteraciones bioquímicas, son muy escasos los trabajos que establecen una correlación entre las deficiencias androgénicas y la sintomatología del síndrome de ADAM. Por otra parte, Morley JE⁽⁵⁾ en el año 2000, publica y valida el cuestionario más utilizado en la actualidad para diagnosticar el síndrome de ADAM.

El síndrome de ADAM es el proceso de envejecimiento en relación con el déficit de andrógenos.

Los rasgos clínicos del síndrome ADAM son variados. Se puede producir una disminución del deseo sexual y la calidad de las erecciones con reducción de las erecciones nocturnas. Se pueden producir cambios de carácter con disminución de la actividad intelectual, de memoria, de la orientación espacial con fatiga, tendencia a la depresión, cambios emotivos e irritabilidad. Se asocia con disminución de la masa muscular junto con la reducción de la fuerza y resistencia física. Se produce pérdida de vello corporal y alteraciones en la piel, disminución de la densidad ósea con tendencia a la osteoporosis y un aumento y redistribución de la grasa visceral.

Para indagar sobre su aparición y facilitar su diagnóstico clínico se han desarrollado diversos cuestionarios siendo el más empleado en de la Universidad de San Luis ^(anexo 1). La positividad de la encuesta se verifica contestando la 1 o la 7 positiva o tres preguntas positivas, y es un instrumento que ofrece una guía de posibilidad de diagnóstico de déficit hormonal importante.

Existen algunos estudios sobre prevalencia del Síndrome ADAM como el estudio de Baltimore ⁽⁶⁾ y de MDs Canadá donde se observó una prevalencia de hipogonadismo del 2 y 5% en varones de 40 a 49 años de edad, del 9 y 30% en varones de 50 a 59 años de edad y del 34 y 45% en varones de 60 a 69 años de edad.

En otro estudio realizado en el Hospital Juárez de México ⁽⁷⁾, la prevalencia del síndrome de deficiencia parcial de andrógenos en grupo de pacientes con edades comprendidas entre 50 y 8 años fue del 34% . Además se observó que esta prevalencia aumenta de manera importante en los pacientes mayores de 50 años de edad.

Existen tres fracciones de testosterona circulante en plasma ⁽⁸⁾: la testosterona unida a la proteína transportadora de hormonas sexuales -SHBG- (la menos activa biológicamente y que representa alrededor de un 43 % de la testosterona total), la testosterona unida a la albúmina (55%) y la testosterona libre (0.5-3 %).

En el trabajo de A Morales, considera que la testosterona biodisponible (o la testosterona no unida a la SHBG, que engloba la testosterona unida a la albúmina más la testosterona libre) es el marcador bioquímico que más podría correlacionarse con el diagnóstico del Síndrome de ADAM. Respecto de otros andrógenos, como los de origen adrenal (DHEA-s y la androstendiona), se duda de su papel en este síndrome.

Ya en los años 90, diferentes trabajos ⁽⁹⁾ ponían de manifiesto el descenso en las concentraciones plasmáticas de testosterona (sobre todo de testosterona libre y biodisponible) en un promedio del 1 % por año a partir de los 50 años, detectándose más de 20 % de hipogonadismo en varones mayores de 60 años, así como una menor variación circadiana de la misma (pico matutino y valle vespertino) y un aumento de las gonadotrofinas hipofisarias (LH y FSH). También se ha observado un aumento de la hormona transportadora de las hormona sexuales (SHBG).

Alvin M. Matsumoto⁽¹⁰⁾ concluyó en sus estudios que el varón declina los niveles de testosterona 1 % por año después de los 40 años. Muchos hombres pierden 20 % de estos niveles a los 60 años y 50 % a los 80 años.

La importancia que en el síndrome de ADAM presentan los valores plasmáticos de los andrógenos y otros parámetros bioquímicos relacionados, está todavía por determinar.

3.-MATERIAL Y MÉTODOS

3.1.-HIPÓTESIS

Existe una asociación entre los niveles plasmáticos androgénicos bajos y el síndrome de ADAM.

3.2.-OBJETIVOS

1.-Determinar la prevalencia del Síndrome de ADAM en la población: desde un punto de vista clínico (obtenido con el Test de ADAM).

2.-Determinar según la edad los niveles androgénicos y otras hormonas relacionadas: Testosterona total, Testosterona libre y biodisponibilidad calculada, SHBG, LH, FSH y Prolactina.

3.-Determinar qué niveles androgénicos aparecen en paciente con Test de ADAM (+), para así establecer qué datos analíticos pueden definirlo.

3.3.-METODOLOGÍA

3.3.1.-Diseño del estudio

Se trata de un estudio OBSERVACIONAL, DESCRIPTIVO Y DE PREVALENCIA. La información recogida se introducirá en una base de datos empleando el paquete estadístico SPSS 12.0 para Windows asignándose previamente etiquetas a las variables y codificándose sus posibles valores.

3.3.2.-Población a estudio

La población estará constituida por 115 varones procedentes de la consulta de Atención Primaria (Departamento 4 de Salud de la CCVV) del centro de Salud de Sagunto con una edad comprendida entre 50 y 80 años sin patología gonadal, no sometidos a tratamiento antiandrogénico y sin patología aguda o crónica inestable o invalidante.

Los varones se escogerán de forma aleatoria al acudir a su Centro de Salud por procesos banales. Para la selección se dispondrá de una lista de números aleatorios. Se incluirán los pacientes que cumplan los criterios de selección hasta llegar al número total deseado.

A cada uno de los varones se les explicará detalladamente el estudio y una vez obtenido el consentimiento Informado se les citará un día para realizar los test clínicos y las determinaciones analíticas.

Se mantendrá la confidencialidad de la información manteniéndola separada de la información de cada paciente de sus datos personales para evitar que puedan ser identificados y garantizar así la protección de datos.

Los criterios de selección son:

1.- Criterios de inclusión: varones mayores de 50 años y menores de 80 años.

2.- Criterios de exclusión:

- Padecer una patología aguda o crónica inestable y/o invalidante.
- Padecer una patología gonadal.
- Recibir algún tratamiento antiandrógeno u hormonal.
- Que el paciente consulte por disfunción eréctil.

3.3.3.- Metodología del estudio.

Al acudir a la consulta, a cada uno de los varones se les dará información detallada del estudio y obtendremos así el Consentimiento Informado. A continuación se evalúa su historia clínica, analizando las siguientes variables: edad, estado civil, estudios,, estilo de vida, hábito tabáquico, ingesta de alcohol y antecedentes personales de HTA, diabetes y dislipemia. Además a cada uno de los varones se le valorará a través de una serie de tests la sintomatología asociada al Síndrome de ADAM: test de ADAM y test de Depresión Geriátrica de Yesavage. Por último se les cita para una analítica de sangre.

a).-Variables sociodemográficas y clínicas.

- 1.- Edad.
- 2.- Estado civil: referido a si su convivencia es con pareja o sin pareja sexual.
- 3.- Estudios: agrupados según:
 - Grupo 1: sin estudios o con estudios primarios.
 - Grupo 2: con estudios secundarios o universitarios
- 4.- Estilo de vida: referida a su actividad física, así tenemos 2 grupos.
 - Vida activa: en caso de activo laboralmente o en caso de parados o jubilados con una actividad física habitual (más de 6 horas/día y 3 ó más días por semana).
 - Vida sedentaria: parados o jubilados que no realizan actividad física habitual (menos de 6 horas/día y menos de 3 día a la semana).
- 5.- Hábito tabáquico: fumador o no fumador y en caso de fumador número de cigarrillos día.
- 6.- Ingesta de alcohol: bebedor habitual o no de bebidas alcohólicas.

En el caso de bebedor habitual se le realizó el cálculo del consumo diario de alcohol mediante un método simplificado que permitió el cálculo de una manera rápida y sencilla.

Este método se basa en la siguiente fórmula y equivalencias:

$$\text{Gramos Alcohol/ día} = (\text{ml} \times G^{\circ} \times 0,8) / 100$$

b.-Test de ADAM.

Diseñado y validado por el director de Medicina Geriátrica Jhon Morley de la Facultad de Medicina de la Universidad de Saint Louis (Missouri, Estados Unidos). Tiene una sensibilidad del 88 % y una especificidad del 60 %. Obtendremos dos grupos de pacientes, test de ADAM positivo y test de ADAM negativo.

Para descartar falsos positivos, según Jhon E. Morley, debemos aplicar la versión reducida de la Escala de Depresión Geriátrica de Yesavage puesto que la depresión, además de alterar la libido y la erección, puede causar disminución secundaria de los niveles de testosterona por inhibición del eje hipotálamo-hipófisis.

El test de ADAM consta de 10 preguntas dicotómicas. Se valora como respuesta positiva o negativa (Anexo I)

La positividad de la encuesta se verifica contestando la pregunta 1 o la pregunta 7 positiva o tres preguntas positivas. Es un instrumento que ofrece una guía de posibilidad de diagnóstico de déficit hormonal importante.

c.-Escala de Depresión Geriátrica de Yesavage (versión reducida)

Esta escala la utilizaremos para descartar falsos positivos ya que la depresión puede causar disminución secundaria de los niveles de testosterona por inhibición del eje hipotálamohipófisis.

Esta escala (Anexo II) es utilizada como “screening” de depresión en geriatría. Está validada al español por Ramos Brieve J.A. y col. (RAMOS BRIEVA 1991).

Bien aplicada tiene una sensibilidad del 84 % y una especificidad del 95 %. Consiste en un interrogatorio de respuestas dicotómicas, puntuando 1 para los síntomas negativos y 0 para los síntomas positivos (puntuo 1 si se responde sí en las preguntas 2, 3, 4, 6, 8, 9, 10, 12, 14 y 15, y puntuo 0 si se responde sí a las preguntas 1, 5, 7, 11 y 13). Se debe advertir al paciente que cada respuesta no debe ser excesivamente meditada.

-Puntuación normal: de 0 a 5.

-Depresión leve / Disforia: de 6 a 9.

-Depresión establecida: de 10 a 15.

d.-Análisis Bioquímico:

1.-Perfil Bioquímico básico: glucosa, urea, creatinina, ácido úrico, GOT, GPT, GGT, albúmina, colesterol, triglicéridos, LDL-colesterol y HDL-colesterol.

2.-Hemograma: permite descartar principalmente procesos infecciosos y anemia.

3.-Perfil hormonal: testosterona total, testosterona libre y biodisponible calculada, SHBG, Prolactina, LH, FSH, TSH y T4 libre.

Las determinaciones se realizarán en el Laboratorio de Bioquímica del Hospital de Sagunto. Determinaremos la testosterona libre y biodisponibilidad con el método calculado a partir de la SHBG, albúmina y sus constantes de asociación SHBG-Testosterona y Albúmina- Testosterona (Método validado por Alex Vermeulen y por Jhon E. Morley)

3.3.4.-Procesamiento y análisis estadístico de los datos.

La información recogida se introducirá en una base de datos empleando el paquete estadístico SPSS 12.0 para Windows, de manera que se asignarán previamente etiquetas a las variables, y se codificarán sus posibles valores.

a.-Análisis de correlación.

Para el análisis de la correlación entre las variables cuantitativas con una distribución normal, se utilizará el coeficiente de correlación de Pearson ($-1 < r < 1$). Cuando las variables no cumplan la normalidad se utilizará el coeficiente de correlación de Spearman.

b.-Análisis para la comparación entre grupos.

Cuando la variable sea cuantitativa se calculará la media como medida de posición central y la desviación típica como índice de dispersión. Para el estudio de las diferencias significativas entre grupos aplicaremos test paramétricos cuando los datos sean normales, si además la variabilidad (varianza) entre los dos grupos es la misma emplearemos la t de student.

Los test paramétricos que se aplicarán cuando los datos considerados no cumplan la condición de normalidad será la U de Mann Withney.

Si la variable a analizar es cualitativa se aplicará el test de Chi cuadrado.

Se crearán tablas de contingencia dos por dos y se compararán las proporciones de la característica a estudio por grupos. En aquellos casos en los que uno de los parámetros esperados en la tabla de contingencia tenga un valor inferior a cinco se utilizará la prueba exacta de Fisher.

En todos los análisis estadísticos el nivel de significación se establecerá en el 5 % con un intervalo de confianza del 95 %.

4.-RESULTADOS

4.1.-Descripción de la muestra. Características sociodemográficas y clínicas.

El total de la población estudiada fue de 115 varones con un rango de edad de 50 a 83 años y una media de 66,3 +- 8,2 años. La distribución por grupos de edad fue del 23,0 % (26/115) el grupo de 50 a 59 años, 37,4 % (43/115) el grupo de 60 a 69 años y 39,6 % (46/115) el grupo de 70 o más años.

En la tabla 1 se describen los hábitos sociales, modo de vida y antecedentes clínicos de la población a estudio. Un 85,7 % vivían con su pareja. La mayor parte de los varones no habían estudiado o tenían estudios primarios (86,1 %). En cuanto al estilo de vida, un 63,5 % llevaban una vida activa y un 36,5 % sedentaria. Al estudiar el hábito de fumar, un 72,7 % no fumaban o no lo hacían desde al menos 5 años antes del estudio. También se valoró la ingesta de alcohol observándose que un 33,5 % ingerían habitualmente alcohol. En relación a los antecedentes clínicos, un 14,8 % eran diabéticos, un 28,7 % hipertensos y un 12,6 % estaban tratados con fármacos hipolipemiantes por dislipemia.

Según los parámetros del laboratorio del Hospital de Sagunto, estableceremos como límite inferior para la testosterona total el valor de 2,5 ng/ml, para la testosterona biodisponible 3.12 nmol/L y para la testosterona libre 0,228 nmol/l.

Existe una relación directa entre la testosterona biodisponible y la testosterona libre siempre que la concentración de albúmina se encuentre dentro de los márgenes de la normalidad. Así pues podremos utilizar ambas formas de testosterona indistintamente como perfil de la testosterona bioactiva. Para realizar el estudio, utilizaremos la testosterona libre.

Tabla 1. Características sociodemográficas, antecedentes clínicos y porcentaje de varones con niveles hormonales bajos y normales del grupo de población estudiado.

		N	Porcentaje %
Estado civil	Sin pareja	16	14,3
	Con pareja	98	85,7
Estudios	Sin estudios o estudios primarios	99	86,1
	Estudios secundarios	12	10,9
	Estudios universitarios	3	3,0
Estilo de vida	Sedentaria	42	36,5
	Activa	73	63,5
Tabaco	No fumador o exfumador	83	72,7
	Fumador <20 cigarrillos/día	27	23,9
	Fumador >20 cigarr/día	4	3,4
Alcohol	0 gr alcohol/día	76	66,5
	<40 gr alcohol/día	33	28,7
	>40 gr alcohol/día	5	4,8

Diabetes	No diagnosticado	97	85,2
	Si diagnosticado	17	14,8
HTA	No diagnosticado	82	71,3
	Si diagnosticado	33	28,7
Dislipemia	Sin alteraciones en el perfil lipídico	54	47,0
	Con alteraciones en el perfil lipídico	46	40,4
	Fármacos hipolipemiantes	14	12,6

4.2.-Niveles hormonales y su relación con la edad.

Para establecer la variación de los niveles hormonales en relación a la edad utilizamos estudios de regresión lineal.

Encontramos un descenso significativo en los niveles de testosterona total, testosterona libre y DHEA-s con la edad. Al calcular la variación por año obtenemos un descenso del 0,6 %/año para la testosterona total y un descenso mayor en el caso de la testosterona libre y DHEA-s (1,3 %/año y 1,8 %/año respectivamente). La SHBG presentó un aumento significativo con la edad del 1,2 %/año. En el caso de las gonadotropinas, éstas aumentaron de forma significativa con la edad en una proporción del 1,0 %/año para la LH y del 1,2 %/año para la FSH. Tanto el estradiol como su forma biodisponible no variaron significativamente con la edad, al igual que la androstendiona y la prolactina.

4.3.-Diagnostico clínico del hipogonadismo en el varón mayor: Test de ADAM.

Tras eliminar aquellos pacientes que presentaban distimia en el test de depresión geriátrica de Yesavage (n=12), un 68% de los varones dieron positivo al test de ADAM (tabla 2). Cuando comparamos la edad y los niveles hormonales del grupo de pacientes con el test de ADAM positivo y negativo observamos diferencias estadísticamente significativas en la edad, testosterona libre y DHEA-s.

El grupo de varones con test de ADAM positivo presentaban una media de edad mayor, así como menores niveles de testosterona libre y DHEA-s. Al comparar cada una de las variables sociodemográficas y clínicas con la positividad o negatividad del test de ADAM (tabla 3), observamos que el resultado del test se relaciona ($p < 0,05$) con la diabetes mellitus de manera que, aquellos varones diabéticos presentaban mayor proporción del test de ADAM positivo.

En nuestro grupo de población el test de ADAM como test de diagnóstico de hipogonadismo en el varón mayor, presentó una alta sensibilidad (83,7 %) y una baja especificidad (36,6 %) en relación a los niveles de testosterona libre (tabla 4).

En el análisis multivariante, la edad, la testosterona libre y la diabetes mellitus son las variables que se relacionan con la positividad del test de ADAM (tabla 5), de tal forma que la probabilidad de que el test sea positivo aumenta con la edad, con el descenso de los niveles de testosterona libre y cuando existe el antecedente clínico de la diabetes mellitus.

Tabla 2: Número y porcentaje de varones con test de ADAM positivo y negativo (n, %). Edad y valores hormonales (media+DS) según resultado del test. Comparación de grupos (Prueba U de Mann-Whitney). Se han eliminado los varones con síntomas de distimia según el test de Yesavage (n=12). NS (no significativo para un IC del 95 %, p>0,05).

	TEST ADAM -	TEST ADAM +	
N y porcentaje	33/103 (32,0 %)	70/103 (68,0 %)	Sig
Edad	62,6 + 7,8	68,0 + 7,8	0
Testosterona total	5,3 + 1,6	5,0 + 1,8	NS
Testosterona libre	0,343 + 0,099	0,281 + 0,095	0
Dehidroepiandrosterona	0,97 + 0,43	0,79 + 0,46	0,002
Androstediona	1,53 + 0,56	1,50 + 0,48	NS
Estradiol	28,6 + 11,3	26,1 + 12,3	NS
Hormona luteinizante	4,8 + 1,9	5,7 + 3,0	NS
Hormona folículo estimulante	6,7 + 3,0	7,0 + 3,6	NS
Prolactina	9,5 + 3,8	10,1 + 4,4	NS

Tabla 3: Prueba de Chi-Cuadrado para la comparación entre variables cualitativas: sociodemográficas y clínicas con respecto al resultado positivo o negativo del test de ADAM. Se han eliminado los varones con síntomas de distimia (n=12). NS (no significativo para un IC del 95 %, p>0,05).

		Test ADAM - (n=33)	Test ADAM + (n=70)	Total	Sig
Estado civil	Sin pareja	5	10	15	NS
	Con pareja	28	60	88	
Estudios	Básicos	27	62	89	NS
	Superiores	6	8	14	
Estilo de vida	Sedentaria	10	27	37	NS
	Activa	23	43	66	
Fumador	No	24	55	79	NS
	Si	9	15	24	
Alcohol	No	23	45	68	NS
	Si	10	25	35	
Diabetes	No	31	57	88	0,02
	Si	2	13	15	
HTA	No	25	49	74	NS
	Si	8	21	29	
Dislipemia	No	15	30	45	NS
	Si	18	40	58	

Tabla 4: Sensibilidad y Especificidad del test de ADAM para el diagnóstico de hipogonadismo en el varón que envejece en relación a los niveles de testosterona libre.

	Test ADAM + (n=70)	Test ADAM - (n=33)	Sensibilidad	Especificidad
T.L <0,228 mmol/L (n=24)	20	4	83,7	36,6
T.L >0,228 mmol/L (n=79)	50	29		

Tabla 5: Resultado del análisis de regresión logística múltiple para el resultado del test de ADAM (positivo o negativo). Las variables independientes introducidas fueron: edad, testosterona libre, DHEA-s, estradiol, LH, diabetes mellitus, lugar de residencia y el estilo de vida

VARIABLES	B	Wald	O.R. (IC 95%)	Valor de p
Edad	0,06	8,82	1,064 (1,021-1,109)	0,003
Testosterona libre	-4,110	5,498	0,016 (0,001-0,509)	0,019
Diabetes Mellitus	1,311	4,085	3,708 (1,040-13,219)	0,043

*O.R. (IC 95%): Odds Ratio (Intervalo de confianza del 95%).

5.-DISCUSIÓN

5.1.- Niveles de hormonas sexuales en el varón que envejece.

Los primeros datos acerca de la disminución de los niveles de hormonas sexuales masculinas asociada al envejecimiento fueron publicados por Hollander ⁽¹¹⁾ quien observó niveles más bajos de testosterona, determinada en sangre de vena espermática, en varones mayores con respecto a los varones jóvenes. Desde entonces muchos estudios han evaluado los cambios en las hormonas sexuales masculinas y está generalmente aceptado que el envejecimiento en el varón se acompaña de un descenso gradual en los niveles de testosterona y en mayor grado de su forma activa: la testosterona libre, asociado a su vez con disminución también importante del DHEA-s y un aumento de la SHBG ^(3,4,6,12,13,14,15,16,17,18)

Nuestros resultados se encuentran en esta línea. Así, hemos observado un descenso medio anual de la testosterona total del 0.62 %/año, en el caso de la testosterona libre este descenso ha sido mayor, en torno al 1.34 %/año y para el DHEA-s del 1.80 %/año. En el caso de la SHBG se ha observado un aumento medio anual del 1.2%. Los niveles de las gonadotrofinas también se modificaron con la edad así, la FSH aumentó un 1.2 %/año y la LH un 1.0 %/año. Estos datos son similares entre otros, a un estudio transversal sobre la vejez (Massachussets Male Aging Study) realizado por Gray y cols.⁽¹²⁾ donde estudiaron los niveles de las hormonas sexuales sobre un grupo de población de 415 varones sanos con una edad comprendida entre 39 y 70 años y en el cual, el descenso medio anual fue del 0,4 %/año para la testosterona total, 1,2 %/año para la testosterona libre y 2.2 %/año para el DHEA-s no observándose cambios significativos para el estradiol. Además, la SHBG aumentó un 1.2 %/año al igual que las gonadotrofinas: 1.9 %/año para la FSH y 1.3 %/año para la LH.

Muller y cols.⁽¹⁹⁾ sobre un grupo de población de 400 varones con una edad comprendida entre los 40 a 80 años, observó también resultados similares aunque con disminuciones menos acusadas. Así, la testosterona total, testosterona libre y DHEA-s disminuyeron con la edad en torno al 0,2 %/año, 0,7 %/año y 1,2 %/año respectivamente. Los niveles de SHBG aumentaron en torno al 1,1 %/año y no observó cambios significativos para la androstendiona y el estradiol.

Feldman y cols.⁽¹⁸⁾ realizó el seguimiento de 1.156 varones con una edad comprendida entre los 40 y 70 años, varones todos ellos incluidos en el Massachussets Male Aging Study iniciado en el año 1987 y finalizado en el año 1997. En este estudio longitudinal de 10 años de duración al analizar los cambios de las distintas hormonales sexuales, observó cambios superiores a los encontramos en los estudios transversales publicados hasta la fecha. Para la testosterona total el descenso por año fue del 1.6 %, para la testosterona libre del 2.8 % y para el DHEA-s del 5.2 %. La SHBG aumento un 1.3 %/año, la FSH un 3.1 %/año y la LH un 0.9 %/año. Lo que todavía no está tan claro es si este descenso progresivo de los niveles hormonales es de causa primaria o secundaria. Al parecer durante el envejecimiento hay una disminución de la función gonadal principalmente en forma de un descenso del número y actividad enzimática de las células de Leydig productoras de testosterona, de manera que se produce una pérdida en la capacidad para aumentar la producción de testosterona en respuesta a la estimulación por las gonadotrofinas ⁽²⁰⁾.

También con el envejecimiento encontramos una serie de alteraciones a nivel del eje hipotálamo-hipófisis con una pérdida importante del ritmo circadiano, una disminución de la amplitud de la secreción pulsátil de la LH, una mayor sensibilidad hipotalámica al efecto inhibidor de las hormonas sexuales y un menor tono opioide que regula la liberación de la GnRH, alteraciones que se traducen en una pérdida en la capacidad para contrarrestar el descenso de los niveles de testosterona (12,19,21).

En nuestro trabajo, al observar un aumento significativo de las gonadotrofinas nos puede indicar una respuesta del eje hipotálamo-hipofisario al posible origen primario (gonadal) del déficit de testosterona durante el envejecimiento (22,23) sin que ello suponga rechazar un origen asociado a nivel del eje hipotálamo-hipofisario cuya respuesta sea insuficiente para compensar la disminución de los niveles de testosterona. Lo que si está aceptado es que el mayor descenso de la concentración de la testosterona libre con respecto a la testosterona total, parece ser una consecuencia del aumento asociado a la edad de la capacidad de fijación de la SHBG por incremento de sus niveles de manera que, al aumentar la forma no activa de la testosterona (testosterona unida a la SHBG), el descenso de la forma activa de la testosterona (biodisponible y libre) es mayor (18). Este aumento de la SHBG posiblemente se deba al descenso asociado a la edad de los niveles de GH y IGF-I (13,24). En el caso de la DHEA-s los distintos trabajos obtienen resultados similares al nuestro con un descenso anual en torno al 2 % (13,25,26) , descenso que parece ser principalmente de causa primaria por disminución en el número de células secretoras a nivel de la zona reticular de la corteza suprarrenal (21).

En el caso del estradiol en la literatura encontramos más discrepancia. Así, diversos autores (12,13,15,19,27) no observan cambios con la edad, sin embargo encontramos estudios contradictorios (28) en los que se aprecia una disminución significativa con los años. Si que parece producirse un descenso significativo del estradiol biodisponible (29,30) por la misma razón que ocurría con la testosterona libre. Esto se ajusta más con nuestros resultados ya que únicamente observamos una disminución significativa de la forma biodisponible del estradiol.

5.2.- Diagnóstico de hipogonadismo en el varón mayor.

El diagnóstico clínico del hipogonadismo en el varón mayor (Síndrome de ADAM) es difícil ya que la sintomatología que muchos autores le asocian es multifactorial. Tenemos distintos tests clínicos, Test de ADAM (5) y AMS Scale (31) que intentan servir de instrumentos de screening para su diagnóstico pero en todos ellos, aunque se observa una alta sensibilidad presentan baja especificidad influyendo, además de los niveles hormonales, el estado de salud y bienestar general (32). En este sentido, aunque hemos encontrado una relación independiente entre el test de ADAM y la testosterona libre, la especificidad del test para el diagnóstico de hipogonadismo ha resultado baja (36,6 %). Vemos pues que, el diagnóstico clínico del hipogonadismo en el varón que envejece basado sólo en test clínicos no es suficiente, ya que aunque detecta la mayoría de casos de hipogonadismo, nos clasifica como hipogonádicos a muchos que no lo son.

Además la positividad el test puede verse afectada por otras circunstancias clínicas, como la diabetes mellitus. Por todo ello, aunque el test puede servir como herramienta de screening es necesario utilizar además parámetros de actividad androgénica, como los niveles plasmáticos de testosterona libre.

6.-CONCLUSIONES

6.1.- Variación de los niveles de las hormonas sexuales con la edad:

El envejecimiento en los varones se acompaña de un hipogonadismo gradual con una disminución significativa de la testosterona total y en mayor grado de su forma libre como consecuencia del aumento de la SHBG, así como una disminución del DHEA-s. No encontramos variaciones en relación a la androstendiona y el estradiol. Este hipogonadismo asociado a la edad tiene un origen primario con aumento significativo de las gonadotropinas.

6.2.- Diagnóstico del Hipogonadismo en el varón que envejece:

La testosterona libre está relacionada, independientemente de la edad, con el diagnóstico clínico de la andropenia o andropausia realizado mediante el test de ADAM. Para el diagnóstico bioquímico del hipogonadismo, el límite inferior de normalidad para la testosterona libre en los varones adultos de nuestra población, es de 0,228 nmol/L y para la testosterona biodisponible de 3,12 nmol/L. El test de ADAM tiene una elevada sensibilidad para el diagnóstico del hipogonadismo bioquímico en el varón que envejece, pero una baja especificidad.

Así pues, para llegar al diagnóstico del hipogonadismo tardío o andropausia debemos basarnos no solo en los tests clínicos sino también en los datos bioquímicos para mejorar de esta manera la especificidad (33).

7.-BIBLIOGRAFÍA

- 1.-The 2^o World Congress on the Aging Male, Geneva 9-13 February 2000
- 2.-15^o Congress of the European Association of Urology, Brussels 12-16 April 2000.
- 3.-Morley JE, "Androgen deficiency in aging men". *Med Clin North Am* 83: 1280-1289, 1999
- 4.-Morales A. "Andropause: a misnomer for a true clinical entity". *J Urol* 163: 705-712, 2000
- 5.-Morley JE, "Validation of a screening questionnaire for androgen deficiency in aging males" *Metabolism* 49: 1239-1242, 2000
- 6.-Harman SM, Metter EJ, Tobin JD, Pearson J, Blackman MR. "Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men. Baltimore Longitudinal Study of Aging". *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 724-731
- 7.-De la Cruz Trejo J y cols, "Síndrome de deficiencia parcial de andrógenos". *Rev Mex Urol*. 2006; 66 (1): 03-11
- 8.-Guyton A.C. , *Tratado de Fisiología Médica*, 8a Ed. McGraw Hill Interamericana; 1992.
- 9.-Vermeulen A y cols, "Ageing of the hypothalamo-pituitary-testicular axis in men". *Horm Res* 1995; 43: 25-28, 1995
- 10.-Matusumoto AM. Andropause: clinical implications of the decline in serum testosterone level with aging in men. *J Gerontol Biol SCI Med*. 2002;57
- 11.-Hollander N, Hollander VT: The microdetermination of testosterone in human spermatic vein blood. *J Clin Endocrinol Metab* 1958; 8: 966-971.
- 12.-Gray A, Feldman HA, McKinlay JB y cols.: Age, disease and changing sex hormone levels in middle-aged men: results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73: 1016-1025.
- 13.-Vermeulen A, Kaufman JM, Giagulli VA: Influence of some biological indexes on sex hormonebinding globulin and androgen levels in aging or obese males. *J Clinical Endocrinol Metab* 1996; 81(5): 1821-1826.
- 14.-Tenover JL: Testosterone and the aging male. *J Androl* 1997; 18: 103-106.
- 15.-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: 750-754.
- 16.-Hermann M, Berger P: Aging of the male endocrine system. *Rev Physiol Biochem Pharmacol* 1999; 139: 89-122.
- 17.-Morley JE: Androgens and aging. *Maturitas* 2001; 38: 61-73.
- 18.-Feldman HA, Longcope C, Derby CA y cols.: Age trends in the level of serum testosterone and other hormones in middle-aged men: longitudinal results from the Massachusetts male aging study. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 589-598.

- 19.-Muller M, Den Tonkelaar I, Thijssen y cols.: Endogenous sex hormones in men aged 40-80 years. *Eur J Endocrinol.* 2003; 149: 583-589.
- 20.-Tenover JL: Male Hormone replacement therapy including andropause. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998; 27: 969-987.
- 21.-Lamberts SWJ, Van Der Beld AWAMBERTS SWJ and Van Der Lely AJ: The endocrinology of aging. *Science* 1997; 278: 419-424.
- 22.-Veldhuis JD: Recent insights into neuroendocrine mechanisms of aging of the human male hypothalamic-pituitary-gonadal axis. *J Androl* 1999; 20(1): 1-17.
- 23.-Bagatell CJ, Bremner WJ: Androgens in men: uses and abuses. *N Engl J Med* 1996; 334: 707-714.
- 24.-AHN HS, PARK CM, LEE SW: The clinical relevance of sex hormone levels and sexual activity in the ageing male. *BJU Int* 2002; 89: 526-530.
- 25.-Morley JE, Kaiser F, Raum WJ y cols.: Potentially predictive and manipulable blood serum correlates of aging in the healthy human male: progressive decreases in bioavailable testosterone, dehydroepiandrosterone sulfate, and the ratio of insulin-like growth factor 1 to growth hormone. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 7537-7542.
- 26.-Ponholzer A, Plas E, Schatzl G y cols.: Association of DHEA-s and estradiol serum levels to symptoms of aging men. *The Aging Male* 2002; 5: 233-238.
- 27.-Labrie F, Belanger A, Simard S y cols.: DHEA and peripheral androgen and estrogen formulation: Intracrinology, in FL Bellino (ed): *Dehydroepiandrosterone (DHEA) and Aging*. New York, The New York Academy of Sciences, 1995, pp 16-28.
- 28.-Beld Van Den AW, Jong FH, Grobbee DE y cols.: Measures of bioavailable serum testosterone and estradiol and their relationships with muscle strength, bone density and body composition in elderly men. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 3276-3282.
- 29.-Khosla S, Melton LJ, Atkinson EJ: Relationship of serum sex steroid levels and bone turnover markers with bone mineral density in men and women: a key role for bioavailable estrogen. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 2266-2274.
- 30.-Szulc P, Muñoz F, Claustrat B: Bioavailable estradiol may be an important determinant of osteoporosis in men: the MINOS study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(1): 192-199.
- 31.-Heinemann LA, Zimmerman T, Vermeulen A y cols.: A new aging male symptoms rating scale (AMS). *Aging Male* 1999; 2: 105-114
- 32.-Vermeulen A, Kaufman JM: Diagnosis of hypogonadism in the aging male. *The Aging Male* 2002; 5(3): 170-176.
- 33.-Morales A, Lunenfeld B: Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males. Official recommendations of ISSAM. *International Society for the Study of the Aging Male. Aging Male* 2002; 5: 74-86.

ANEXO I

CUESTIONARIO ADAM

RESPONDER SÍ o NO A CADA UNA DE LAS SIGUIENTES PREGUNTAS:

- 1-¿Ha disminuido su apetito sexual?.....
- 2-¿Le falta energía?.....
- 3-¿Tiene menos fuerza que antes?.....
- 4-¿Ha perdido altura?.....
- 5-¿Disfruta poco de la vida?.....
- 6-¿Está triste o de mal humor?.....
- 7-¿Sus erecciones son menos consistentes?.....
- 8-¿Ha notado que disminuyó su habilidad al practicar deporte?.....
- 9-¿Se queda dormido después de las comidas (cena)?.....
- 10-¿Ha experimentado un deterioro de sus facultades en el trabajo?

La positividad de la encuesta se verifica contestando la 1 o la 7 positiva o tres preguntas positivas, y es un instrumento que ofrece una guía de posibilidad de diagnóstico de déficit hormonal importante.

ANEXO II

ESCALA DE DEPRESIÓN GERIÁTRICA DE YESAVAGE

RESPONDER SÍ o NO a cada una de las siguientes preguntas:

- 1.-¿Está satisfecho con su vida?.....
- 2.-¿Ha abandonado muchas de sus actividades e intereses?.....
- 3.-¿Siente que su vida está vacía?.....
- 4.-¿Se encuentra a menudo aburrido?.....
- 5.-¿La mayor parte del tiempo está de buen humor?.....
- 6.-¿Tiene miedo a que le pase algo malo?.....
- 7.-¿Se siente feliz la mayor parte del tiempo?.....
- 8.-¿Se siente a menudo abandonado?.....
- 9.-¿Prefiere quedarse en casa en vez de salir y hacer cosas?.....
- 10.-¿Cree que tiene más problemas de memoria que la mayoría de la gente?.....
- 11.-¿Cree que vivir es maravilloso?.....
- 12.-¿Le cuesta iniciar proyectos nuevos?.....
- 13.-¿Se siente lleno de energía?.....
- 14.-¿Cree que su situación es desesperada?.....
- 15.-¿Cree que los demás están mejor que usted?.....

PUNTUACIÓN :.....

Puntúa 1 para los síntomas negativos y 0 para los síntomas positivos (puntúa 1 si se responde sí en las preguntas 2, 3, 4, 6, 8, 9, 10, 12, 14 y 15, y puntúa 0 si se responde sí a las preguntas 1, 5, 7, 11 y 13). Se debe advertir al paciente que cada respuesta no debe ser excesivamente meditada

- Puntuación normal: de 0 a 5.
- Depresión leve / Disforia: de 6 a 9.
- Depresión establecida: de 10 a 15.