NEUROENDROCRINOLOGIA DEL ENVEJECIMIENTO.

# INDICE

* Neurodegeneración.
  + Enfermedad de Parkinson
  + Enfermedad de Alzheimer
* Asociación neuro-endocrina.
* Adrenopausia
* Menopausia y Andropausia
* Diabetes
* Hormonas antienvejecimiento.

# NEURODEGENERACION

Las causa del envejecimiento del sistema nervioso son:

1. **DEFICIENCIAS ENERGETICAS**

Las neuronas tiene un metabolismo basal alto. Y sumándole que tiene una baja capacidad de almacenamiento de sustratos ricos en energía se convierte en vulnerable a pequeñas variaciones de oxigeno y glucosa.

Alteraciones en las concentraciones intra y extracelulares que provoca cambios en el potencial de membrana y por tanto disminución de la liberación de neurotransmisores importantes en el funcionamiento correcto del SN.

Alteración de la fosforilación oxidativa, que tiene como consecuencia la producción de radicales libres y un incremento de calcio citosólico que lleva a la apoptosis celular.

1. **AMINOACIDOS EXCITADORES**

Son aminoácidos que tiene una acción neurotóxica por perdida de la homeostasis iónica. Y sus consecuencias son:

* Hipoxia
* Hipoglucemia
* Epilepsia.

1. **RADICALES LIBRES**

Son producidos por reacciones de transferencia de electrones.

Los radicales libres producen cambios como daños del ADN, proteínas celulares y peroxidación lipidia, cuya consecuencia final es la muerte celular.

Se han detectado altos niveles de radicales libres:

* Enfermedad de Parkinson
* Alzheimer
* Envejecimiento no patológico.

1. **INFECCIONES**

Por causas externas, como determinadas infecciones que pueden degenerar el tejido nervioso.

Cambios macroscópicos del SN:

* Descenso del volumen cerebral, de aprox. Un 6% a los 70 años
* Estrechamientos de surcos y giros
* Incrementos del volumen del LCR
* Ensanchamiento de los ventrículos.

Las consecuencias de los cambios neuronales es la aparición de lesiones en la neurona, la aparición de marañas neurofibrilares, gotas de lipofusina. Y en imágenes histológicas suelen aparecer numerosas células en apoptosis.

El aumento de la reactividad de las células de la Glía está muy relacionado con procesos degenerativos de las neuronas durante el envejecimiento.

ENFERMEDAD DE PARKINSON

Está asociada a la degeneración de la sustancia negra el estriado, corteza cerebral y sistema límbico.

Las causas son desconocidas pero hay factores que influyen en su aparición:

* Factores genéticos. El 10% de los pacientes muestran predisposición genética.
* Metabólicos: estrés oxidativo.
* Ambientales: plaguicidas, aluminio.

Las principales manifestaciones son:

* Depresión y ansiedad.
* Alteraciones cognitivas
* Trastornos del sueño
* Trastornos de la función autonómica.
* Cambios en la postura y el andar.
* Temblores continuos.

ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Es una enfermedad neurodegenerativa, la formas mas típica de demencia. Es incurable y terminal.

Produce en el sujeto una pérdida progresiva de memoria y otras capacidades mentales y trastornos conductuales (irritabilidad y agresión).

Algunas posibles causas es: la formación de placas seniles. Aunque en menos de los 10% de los casos, la EA aparece antes de lso 60 años de edad como consecuencia de mutaciones autonómicas dominantes.

Actualmente existe una vacuna de tipo paliativo que se compone de anticuerpos contra los beta-amiloides 40 y 42, que son los responsables de la formación de dichas placas seniles.

# ASOCIACION NEUROENDOCRINA

Como hemos visto, el SN se ve deteriorado, y por tanto, la hipófisis, como perteneciente a ambos sistemas va a producir cambios en el sistema endocrino por qué se ve envejecido como el demás T. nervioso.

La prolactina, la TSH (y por tanto la T4) y la ACTH (y por tanto la producción de cortisol) no ven modificadas sus concentraciones en el envejecimiento, por lo que no se ven cambios aparentes en dichos ejes.

Se produce una disminución de la LH/FSH, y como consecuencia una disminución del estradiol y la testosterona.

También se ve disminuida la GH, por lo que también disminuye la IGF-1 y las consecuencias que ello conlleva, que veremos después.

# ENVEJECIMIENTO DEL EJE HORMONAL GH/IGF-1

ES lo que se conoce como somatopausia o disminución de la hormona del crecimiento por la atrofia de la glándula hipófisis.

Como consecuencia se produce una disminución del factor de crecimiento de tipo insulina (IGF-1).

Todavía no se sabe con seguridad si la disminución de esta liberación está relacionado con el fenómeno de andropausia y menopausia.

TRATAMIENTO SUSTITUTIVO CON LA HORMONA DEL CRECIMIENTO.

En 1990, Rudman comprobó que suministrando una cantidad de 30ug/Kg de GH se restablecen los valores normales de IGF-1 en personas sanas pero con la IGF-1 reducida por su elevada edad. Pero se encontraron numerosos efectos adversos:

* Síndrome del túnel carpiano
* Ginecomastia
* Retención de líquidos
* Hiperglucemia.

Además, el aumento de GH no supuso mejoras o efectos positivos algunos.

# ADRENOPAUSIA

La corteza suprarrenal tiene capacidad para sintetizar, a partir del colesterol: mineralocorticoides (como la aldosterona), glucocorticoides (como el cortisol) y andrógenos.

Con la edad, la hipófisis y las glándulas suprarrenales sufren fibrosis, por lo que el eje suprarrenal sufre un envejecimiento, que es a lo que llamamos adrenopausia.

**CORTISOL**

El cortisol tiene un ritmo circadiano, el cual a partir de los 40 se adelanta su horario de secreción por cambios en el ritmo del sueño.

Su catabolismo y síntesis disminuyen, por lo que la cantidad de hormona en sangre permanece constante.

En conclusión, el anciano suele tener una respuesta normal ante el estrés.

**PATOLOGIAS CORTICOIDES**

Suelen darse patologías por causa tuberculosa o por tumores hipofisarias, que suponen una disminución de la ACTH. Al disminuir la ACTH, disminuyen los corticoides, por lo que se produce una insuficiencia renal y en consecuencia se da hipotensión, hiponatremia, hiperpotasemia y decaimiento general.

**ALDOSTERONA**

En cuanto a la aldosterona, a partir de los 40 se produce una disminución de su producción y eliminación, lo que provocaría una hipotensión. Sin embargo, en el anciano produce el efecto contrario, una hipertensión, debido al aumento en la rigidez de los vasos también con la edad.

**ANDROGENOS**

Con la edad, disminuye la cantidad de transportador en sangre, por lo que aumenta la hormona libre.

La secreción de DHEA disminuye entre los 30-90 años. Este descenso se asocia con un riesgo mayor de mortalidad cardiovascular, obesidad, cáncer y diabetes mellitus.

**ADRENALINA**

Por último, en cuanto a la adrenalina, en la vejez se produce una disminución de la actividad beta adrenérgica, que podría suponer:

* Disminucion de la respuesta al frio y al estrés.
* Disminucion de la liberación de cortisol y adrenalina.
* Mecanismo de defensa de aquellos órganos más sensibles en el anciano como el corazón.

# MENOPAUSIA

**Menopausia:**

Es el cese permanente de la menstruación como resultado de la perdida de función folicular ovárica. Se diagnostica retrospectivamente tras 12 meses de amenorrea.

Los cambios que se producen en la mujer son:

* Cambios vasomotores (sofocos, sudoraciones, etc.)
* Trastornos génito-urinarios (atrofia, incontinencia, etc.)
* Riesgos de enfermedad cardiovascular
* Estado depresivo e irritabilidad
* Trastornos cognitivos
* Pérdida de masa ósea (osteoporosis)

Para la disminución de los síntomas hay una serie de tratamientos, entre los que destacan:

1. **THS a largo plazo**: consiste en administrar THS durante un plazo de 5 a 10 años, lo que ha demostrado que previene enfermedades cardiovasculares, osteoporosis y demencia.

El estudio Women´s Healthy se enfoque a dilucidar si el tratamiento con estrógenos era o no cardioprotector; se realizo en 16.000 mujeres pero las autoridades se vieron obligadas a suspenderlo por la incidencia de cardiopatías y cáncer de mama. De este modo, se demostró el riesgo de tratamiento de estrógenos- progestágenos, si bien se sigue recomendando en el periodo perimenopausico con síntomas.

1. **Empleo de THS (tratamiento hormonal sustitutivo)** se caracteriza por:
   * Variabilidad: frecuencia, gravedad, aparición y duración de los síntomas
   * Alivio rápido de los síntomas
   * El 75% experimenta pocos síntomas
2. **Moduladores selectivos de los receptores de estrógenos**: se trata de dos fármacos, el tamoxifeno y el raloxifeno, los cuales tiene demostrada acción antiestrogénica en el tejido mamario y acción agonista en el tejido óseo y pared de los vasos sanguíneos.

La brusca caída de los niveles de estrógenos con la menopausia origina en muchas mujeres sintomatología climatérica que puede llegar a ser muy molesta (sofocos, alteración del suelo, cambios de la piel y composición corporal y humor), y mejora al sustituir con estrógenos esta deficiencia hormonal.

Recientemente están cambiando las ideas sobre la utilización de estrógenos durante un plazo mas largo (5 a 10 años) en mujeres a partir de la menopausia. Hasta hace poco se abogaba por la terapia estrogénica sustitutiva en la menopausia por disminuir la mortalidad general y la de enfermedades cardiovasculares, mejorar el perfil lipídico sanguíneo, mejorar los síntomas cliamtericos, disminuir el ritmo de perdida ósea mejorando la osteoporosis, aumentar la fuerza muscular y mejorar la función cognitiva. Incluso se sugiere que su uso puede prevenir la enfermedad de Alzheimer, aunque no modifique el curso de la enfermedad una vez establecida. Últimamente se esta cuestionando la baliza de algunos de estos estudios, que se han llevado a cabo sobre poblaciones concretas (por ejmeplo enfermeras), que pueden nos er aplicables a la población general. Se duda que estos beneficios superan los inconvenientes, entre los que se encuentran el aumento del riesgo de cáncer de mama , el aumento de la tendencia trombótica, aumento del riesgo de ACVA, y la molesta persistencia de menstruaciones. Hasta que estos aspectos puedan definitivamente ser aclarados venimos tratando a las pacientes con una patología concreta de la menopausia o alteraciones que justifiquen su uso (osteoporosis), haciendo un seguimiento estrecho particularmente de las mamas.

# ANDROPAUSIA

Engloba el conjunto de cambios sutiles y graduales en la concentración de andrógenos en el hombre adulto. Se produce de forma progresiva, pero menos brusca que la menopausia. Comienza a los 40 años y se caracteriza por:

* Menor actividad sexual y disminución del libido
* Menor masa osea y fuerza muscular
* Menor mineralización osea

Para paliar los síntomas de la andropausia se aplica un tratamiento sustitutivo con testosterona; muchos estudios han demostrado que es efectivo:

* Revierte la actividad vasomotora (evita sudoraciones y sofocos)
* Mejora la libido y actividad sexual
* Combinada con ejercicio aumenta la masa magra
* Disminuye la falta de concentración y la fatiga
* Mejora el estado de animo
* Reduce el tejido adiposo
* Aumenta la masa y fuerza muscular
* Favorece la mineralización ósea, previniendo fracturas

El estudio se llevo a cabo con la aplicación de parches de testosterona y de placebo en el escroto de los varones; las observaciones revelaron:

* Aumento de la masa magra y disminución de la masa adiposa de forma significativa
* Efecto no significativo en musculo y hueso
* Efecto no significativo en la percepción subjetiva de energía o en la función sexual

Aunque es evidente que los niveles de testosterona en sangre disminuyen lentamente con la edad en lso varones y que la actividad sexual también declina con la edad, no se sabe hasta que punto depende de la disminución de testosterona. Y aunque la testosterona tiene importantes efectos sobre la masa y fuerza muscular, densidad ósea, e incluso sobre el estado cognitivo, tampoco se sabe su verdadera influencia sobre la perdida de estas capacidades en la vejez.

Cuando se administra testosterona en paciente hipogonadales con deficiencia severa de testosterona, como son los que sufren S. de Klinefelter, mejora la fuerza muscular y masa magra, disminuye la perdida de densidad ósea, aumenta la libido y el estado de ánimo. Pero eso no tiene por que ser extrapolable al anciano que solo tiene una discreta disminución de testosterona, en rango fisiológico. Los riesgos son elevados en los ancianos, fundamentalmente por la posibilidad de aumentar el riesgo de cáncer de próstata, cuyo crecimiento puede ser estimulado por el uso de testosterona. La TST también aumenta el hematocrito y la viscosidad sanguínea, que son otro inconveniente a esta edad. Se están llevando a cabo estudios amplios que pretenden recoger un número suficiente de casos. Hasta entonces no se debe usar testosterona en el anciano si no es por hipogonadismo evidente, y aun así tras una información completa de riesgos y beneficios al paciente y un seguimiento por el urólogo.

# INSULINA Y DIABETES

La diabetes es una enfermedad en la que los niveles de glucosa plasmáticos están muy altos, debido a una alteración en la regulación de la glucemia. Existen tres tipos de diabetes:

* Diabetes I
* Diabetes II
* Diabetes gestacional

Conforme envejecemos se produce un aumento de la resistencia por parte de los tejidos a la insulina, provocando una hiperinsulinemia y una hiperglucemia, que en algunos casos si se mantiene de forma prolongada lleva a desarrollar una diabetes mellitus tipo II o diabetes adulta.

Este tipo de diabetes representa el 90% de todos los casos de diabetes mellitus. Se desarrolla de manera gradual y se suele manifestar entre los 50-60 años.

La diabetes tipo II se asocia a un aumento de la concentración plasmática de insulina ( hiperinsulinemia, que es la respuesta compensatoria por parte de las células beta del páncreas ante la disminución de sensibilidad de los tejidos diana ante la insulina, fenómeno conocido como “resistencia a la insulina”. Esta resistencia altera la utilización y almacenamiento de los hidratos de carbono, eleva la glucemia e induce un incremento compensador de la secreción de insulina.

Cuando la resistencia a la insulina es prolongada y grave, ni siquiera las concentraciones elevadas de insulina bastan para mantener una regulación normal de la glucemia. Cuando la diabetes de tipo II progresa, las células beta del páncreas se “agotan” o están dañadas y son incapaces de producir insulina suficiente para evitar una hiperglucemia más grave, sobre todo cuando el paciente consume comidas ricas en hidratos de carbono.

Las consecuencias mas frecuentes en las personas que padecen diabetes son:

* Problemas oculares
* Ulceras e infecciones en pies y piel
* Ataque cardíaco y derrame cerebrovascular
* Daño en nervios
* Daño renal

El tratamiento para las personas que padecen diabetes consta de un tratamiento farmacológico basado en Agentes hipoglucemiantes, sensibilizadores de insulina e insulina inyectable. Además se le recomienda otros tratamientos no farmacológicos como el control regular de la azúcar en sangre, hacer ejercicio con regularidad y un control exhaustivo de la dieta y el peso.

# HORMONAS ANTIENVEJECIMIENTO

De un tiempo a esta parte, se ha buscado la hormona de la eterna juventud. Algunos expertos apuntan a que la DHEA (dehidroepiandrosterona) y su derivado sulfatado, la DHEAS, podrían actuar como tales.

Sus efectos beneficiosos son:

* Aumento de la concentración de andrógenos y de IGF-1
* Aumento del bienestar psíquico y físico
* Aumento de la musculatura, aunque solo en hombres
* No se han detectado efectos adversos
* Mejora la renovación de la piel y la densidad ósea

Por esta serie de resultados, los expertos consideran que los efectos clínicos de su aplicación son limitados, especialmente en ancianas; además, no se han realizado estudios a largo plazo aleatorio y prospectivo. Se ha detectado un aumento del cáncer de ovarios en mujeres y de próstata en hombres.

En Estados Unidos se utiliza como tratamiento habitual, a pesar de los resultados desfavorables de los estudios. En resumen es prematuro reconocer los beneficios de la DHEA para retrasar el envejecimiento.