

**Dra Maria Franchina Doctora en Medicina.
Fellow del ACOG. Docente Autorizada de la UBA.
Encargada de Ginecología UDH H. N. Lopez –
Hosp de Clínicas UBA. Directora curso de
Especialista Universitario en Tocoginecología
sede H. N. Lopez. de la UBA .**

1980





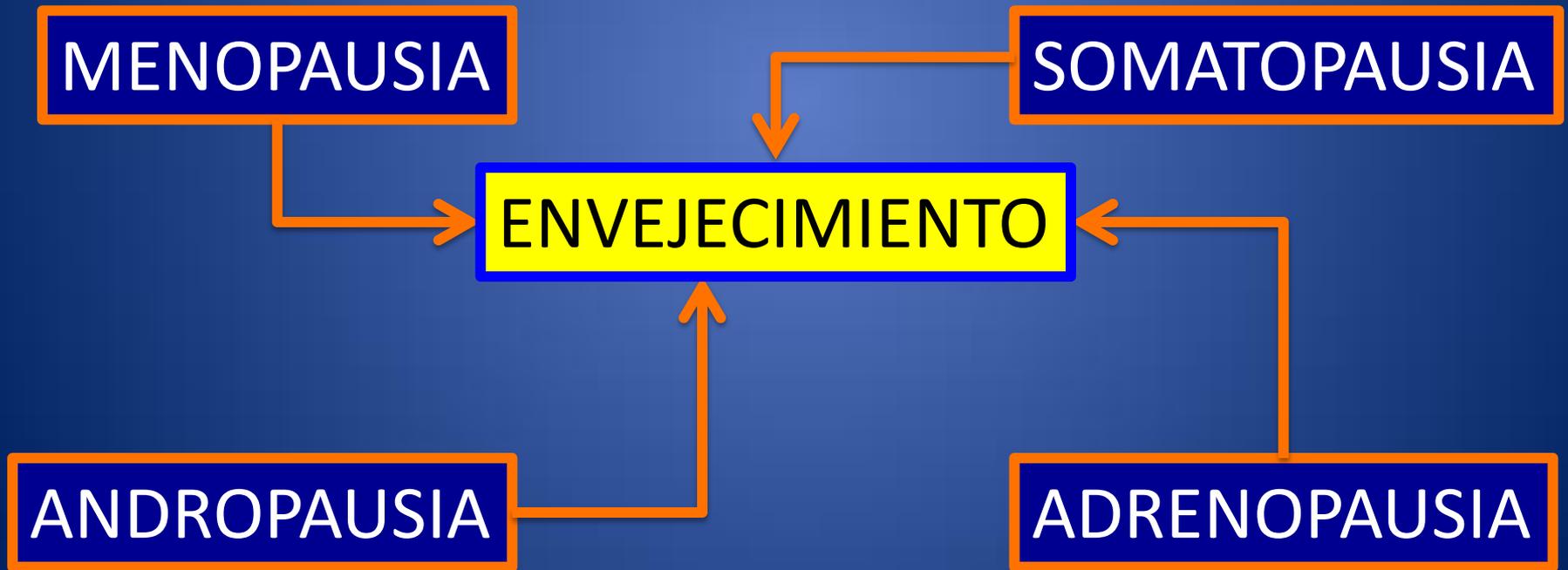


Aging

Es un proceso asociado con una PROGRESIVA DECLINACION en las FUNCIONES FISICAS y COGNITIVAS.

Una atenuación de toda la actividad funcional en el S.N.C. acompaña el aging.

LA MENOPAUSIA es uno de los
cuatro procesos que acompañan al
ENVEJECIMIENTO



Procesos sinérgicos.

SISTEMA

NEUROENDÓCRINO

Regula la secreción de hormonas por las glándulas periféricas.

EJES: HIPOTALAMO - HIPOFISARIOS

SIST. NEUROINMUNE

Estrógenos son estimulantes del Sist. Inmune

Cambios

Psicoimmunológicos ->

Aparato Neuropsíquico.

SISTEMA

PSICOINMUNONEUROENDÓCRINO

Disminución de la
Secreción de In por las
Células B

Inactividad
Física

Disminución de Masa Magra

Aumento de la Grasa Abdominal

**DETERIORO del
METABOLISMO de la
GLUCOSA**

Las
ANORMALIDADES
son una **EXPRESION**
de **ENF. ASOCIADA a**
la **EDAD**

Disminución de T4

Aumento de
TSH

**DISFUNCION
TIROIDEA**

ENVEJECIMIENTO

- La prevención o el enlentecimiento de los cambios en el SNC dependientes del aging tiene el POTENCIAL de MANTENER LA CALIDAD de VIDA en esta etapa.
- **EL S.N.C. mantiene latente su capacidad funcional.**
- Aunque la función se deteriora durante el aging, puede ser restituida si se provee **la señal apropiada y se recupera los RITMOS BIOLÓGICOS.**

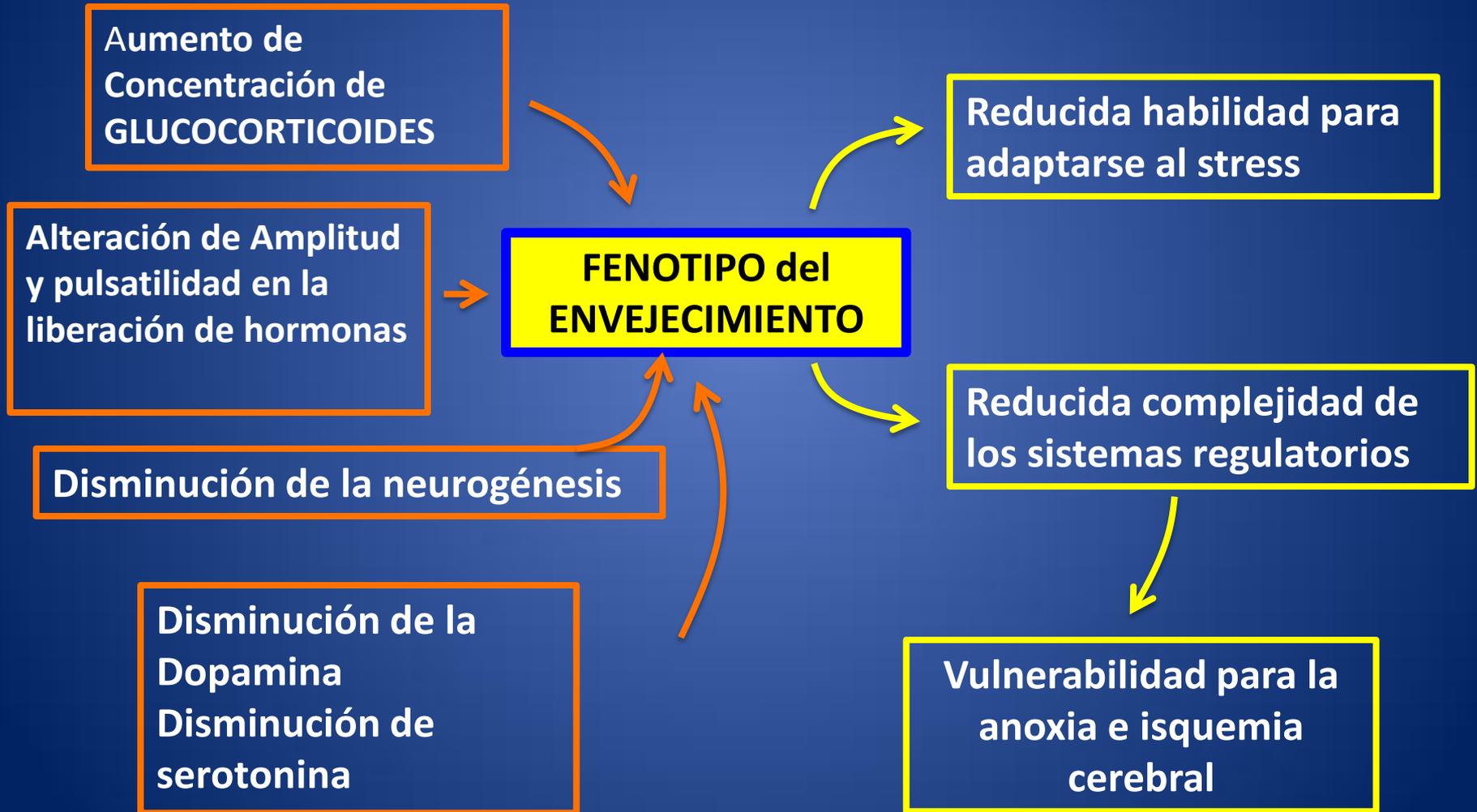
Chapman I. J. Chin End. Met. 81:4249

1990

Smith et al. Endc. Rev. 26:203-250

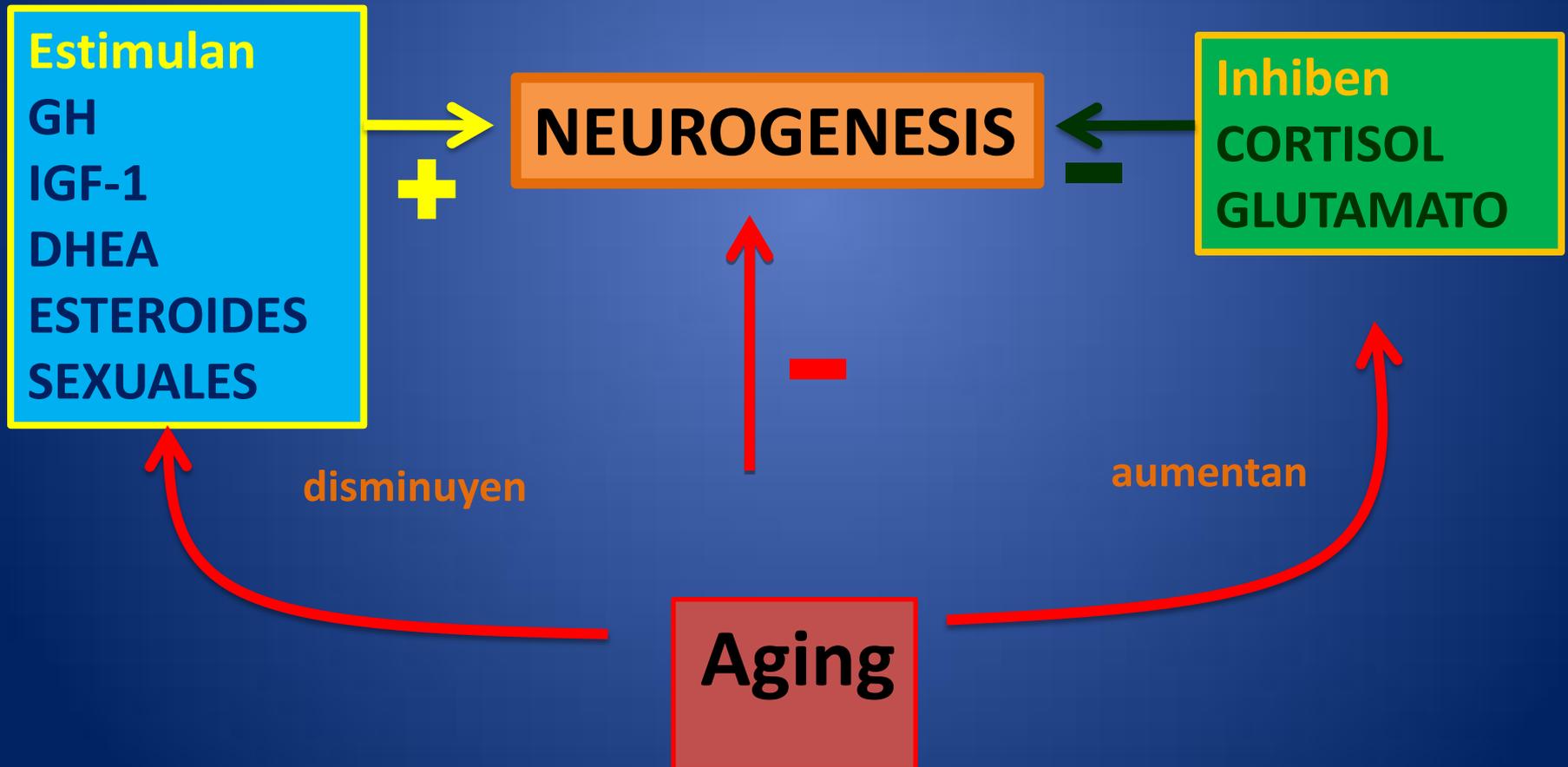
2005

CEREBRO Y ENVEJECIMIENTO



ENVEJECIMIENTO Y CEREBRO

Acción de la Hormonas:



ALTERACION de los RITMOS CIRCADIANOS

La disrupción de los RITMOS CIRCADIANOS se manifiesta por:

**Cambios en la AMPLITUD PULSATIL
AUMENTADA IRREGULARIDAD en la PERIODICIDAD
de la LIBERACION de HORMONAS y
NEUROTRANSMISORES.**

Ej: En pacientes con Enf. de ALZHEIMER presentan iguales niveles de ARGININA VASOPRESINA de día y de noche. En sujetos normales el nivel diurno es 3 veces mayor.

**DISMINUCIÓN de los RITMOS CIRCADIANOS
NOCTURNOS de PRL - MELATONINA**

**DISMINUCIÓN de los NIVELES
DIURNOS y NOCTURNOS de TSH y
GH .**

**ADELANTO del RITMO
CIRCADIANO del CORTISOL**

ALTERACIONES del SUEÑO

Durante el envejecimiento hay un

- Deterioro en la calidad del sueño, con sueño fragmentado.
- Sueño superficial, reducción del SLOW-WAVE-SLEEP (SWS) y adelanto del REM (rapid eye movement).
- Adelanto del despertar.

CAMBIOS en los FACTORES REGULADORES del SUEÑO

GHRH – ADENOSINA – CRH – GALANINA – NPY – VASOPRESINA GHRELINA

**FAVORECE el
DEPÓSITO de GRASA
ABDOMINAL y el S.
METABOLICO**

**Disminuye la LEPTINA
Aumenta la GHRELINA
Riesgo de OBESIDAD**

**EL DEFICIT
del SUEÑO**

**ALTERACIÓN en el metabolismo de la
GLUCOSA - In R. Riesgo de DIABETES**

HIPOCAMPPO y NEUROGENESIS

Durante el aging se observa una disminución en la neurogénesis por CAMBIOS HORMONALES.



Aumentando susceptibilidad del SNC a cambios irreversibles

Existe Evidencia Suficiente:

La neurogénesis disminuida es causada por elevados niveles plasmáticos y producción local de CORTICOESTEROIDES (dependientes de la edad)



El envejecimiento se asocia con **una marcada disminución de las neuronas** del Hipocampo.

Se ha demostrado que: la población de precursores neuronales no es afectada. ↓

Neurogénesis es inhibida pero puede ser Recuperada.

NEUROESTEROIDES y MEMORIA

SINTESIS de
NEUROESTEROIDES
en el SNC

atenúan

El Deterioro de la
memoria y aprendizaje
vinculados con la edad.

PREGNENOLONA

es

Antagonista
del R GABA A

Activador del R
MNDA

Aumenta
ACETILCOLINA

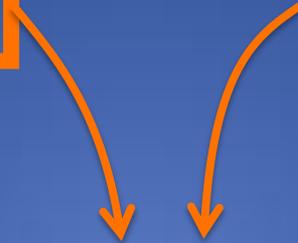
- Procesos de regulación de la memoria
- Enfermedades neurodegenerativas
- Ciclo del sueño

Activación de
Adenilatociclasa

Niveles de CRH
Adecuados

NEUROPROTECCION

Inhibición de
Fosforilación del
GLUTAMATO



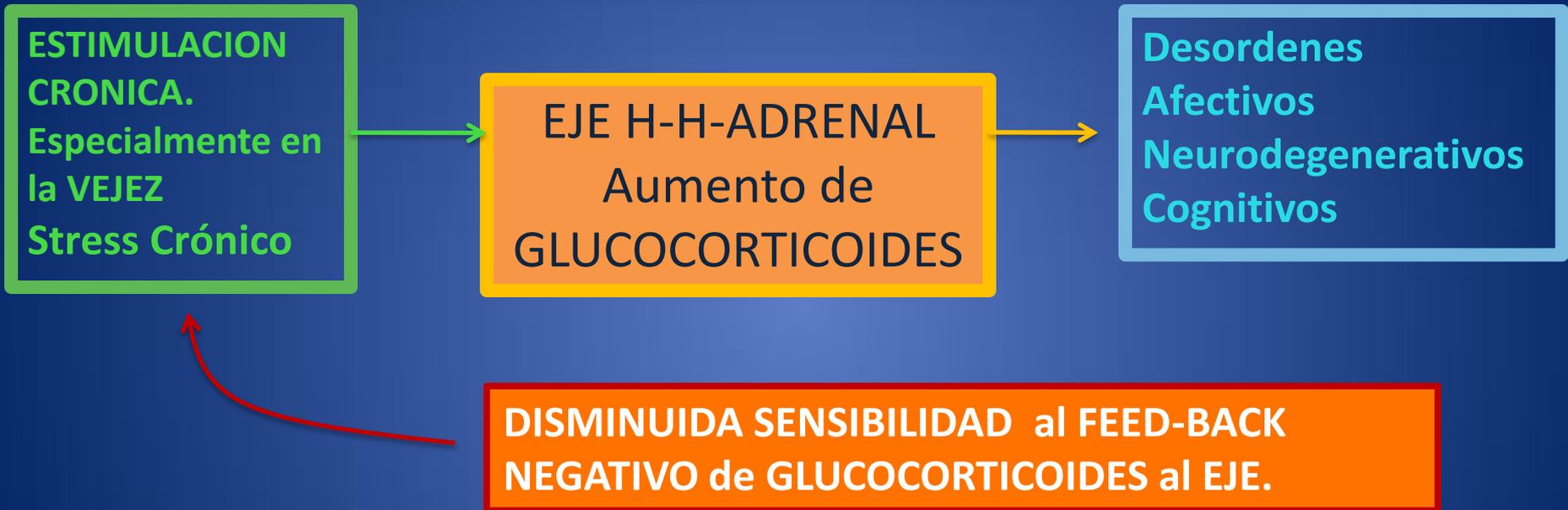
11 B-HIDROXI ESTEROIDE DEHIDROGENASA (HSD)



En el HIPOCAMPO existe HSD.



ENVEJECIMIENTO Y FUNCION ADRENAL



EL HIPOCAMPO es el mayor inhibidor de la actividad del EJE ADRENAL.

Este proceso es consistente con una alterada regulación central durante el aging.

ENVEJECIMIENTO Y FUNCION ADRENAL

EN S.N.C.:

NIVELES NORMALES
de
GLUCOCORTICOIDES



ENRIQUECEN la
PLASTICIDAD SINAPTICA
→ EFECTOS BENEFICOS
en la MEMORIA.

STRESS CRONICO



Aumentan los
GLUCOCORTICOIDES

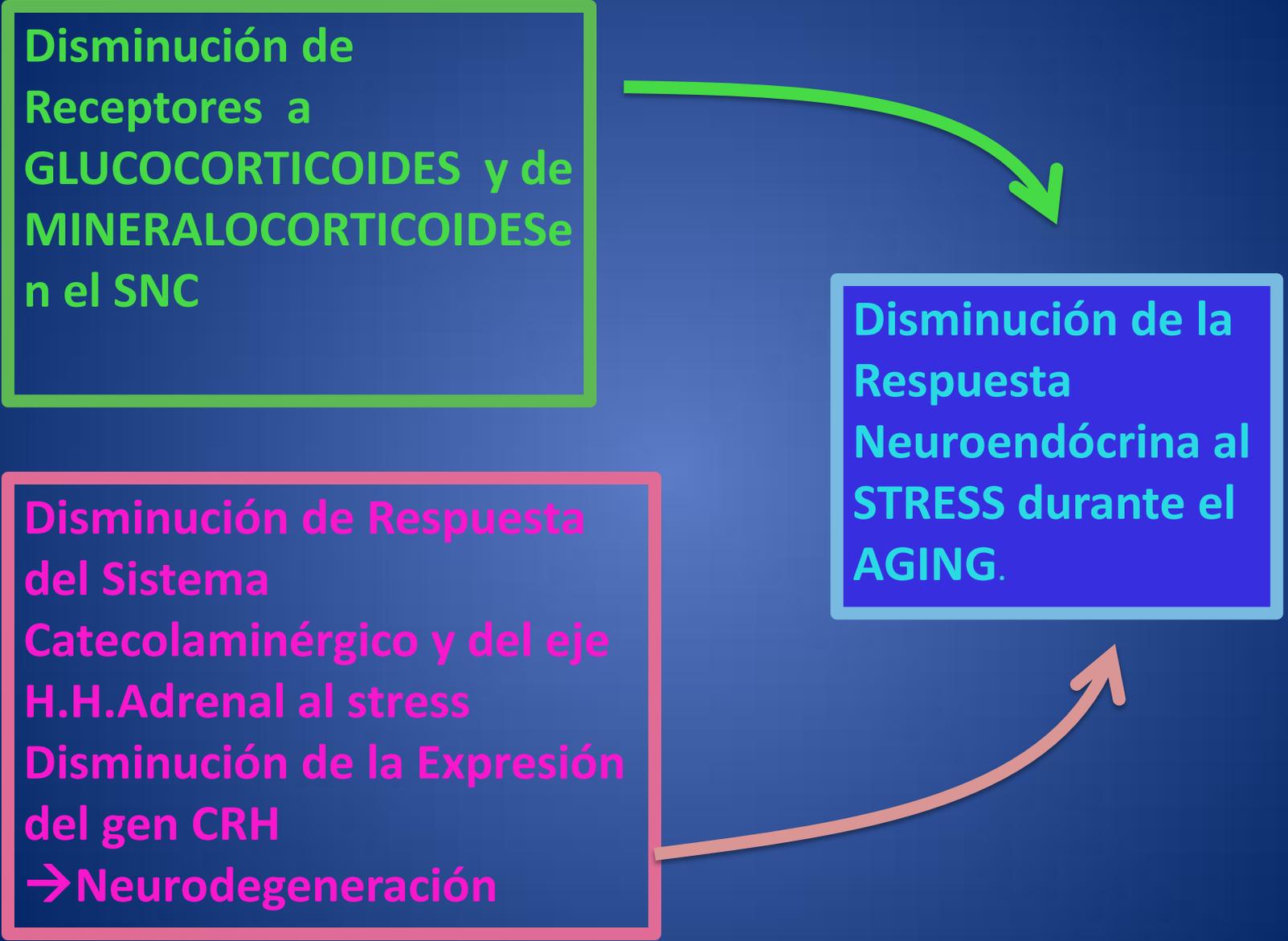


EFECTOS DELETEREOS
DISREGULACION del
EJE

En ancianos el aumento de la liberación de
GLUTAMATO en HIPOCAMPO produce
TRASTORNOS COGNITIVOS



**Disminución de
Receptores a
GLUCOCORTICOIDES y de
MINERALOCORTICOIDES
en el SNC**

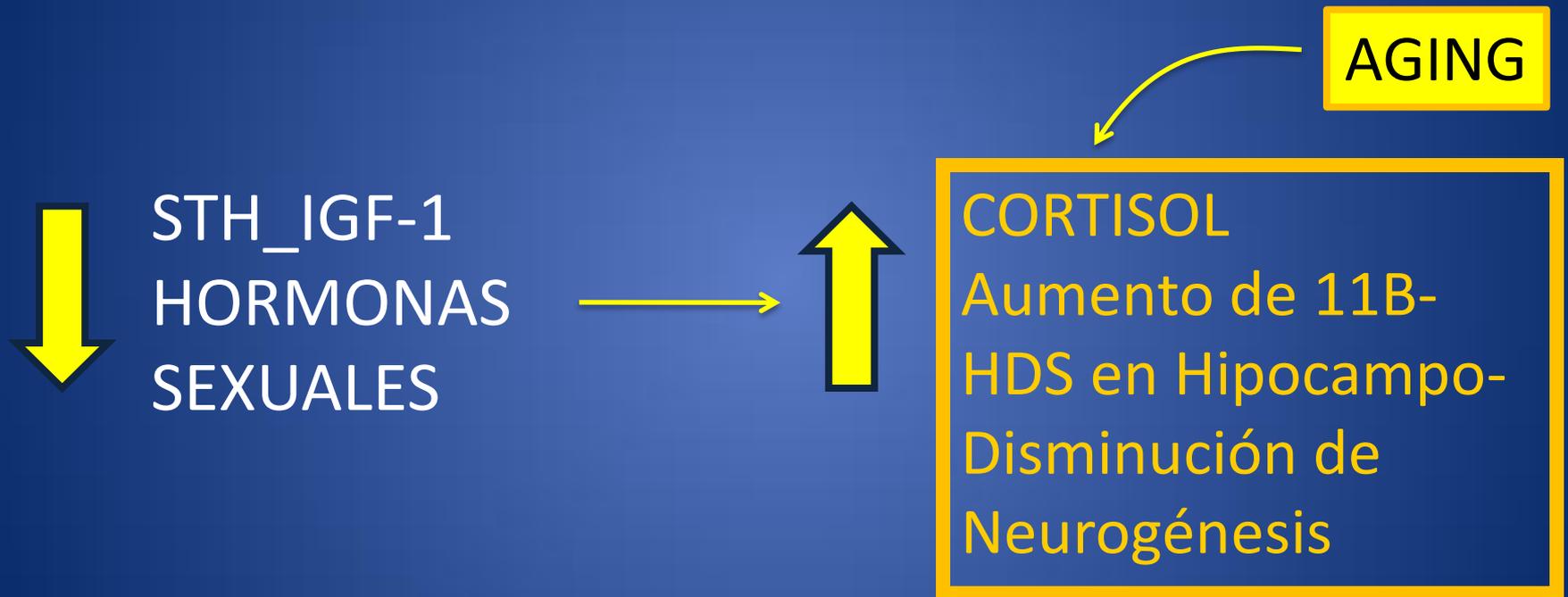


```
graph TD; A[Disminución de Receptores a GLUCOCORTICOIDES y de MINERALOCORTICOIDES en el SNC] --> B[Disminución de la Respuesta Neuroendócrina al STRESS durante el AGING.]; C[Disminución de Respuesta del Sistema Catecolaminérgico y del eje H.H.Adrenal al stress  
Disminución de la Expresión del gen CRH  
→ Neurodegeneración] --> B;
```

**Disminución de la
Respuesta
Neuroendócrina al
STRESS durante el
AGING.**

**Disminución de Respuesta
del Sistema
Catecolaminérgico y del eje
H.H.Adrenal al stress
Disminución de la Expresión
del gen CRH
→ Neurodegeneración**

CORTISOL y SOMATOTROFINA y H. SEXUALES



Disminución de GH-
IGF-1. TSH. PRL
Menor Respuesta
Inmune
Aumento de Enf.
Infecciosas y
Autoinmunes
Mayor riesgo
oncológico .

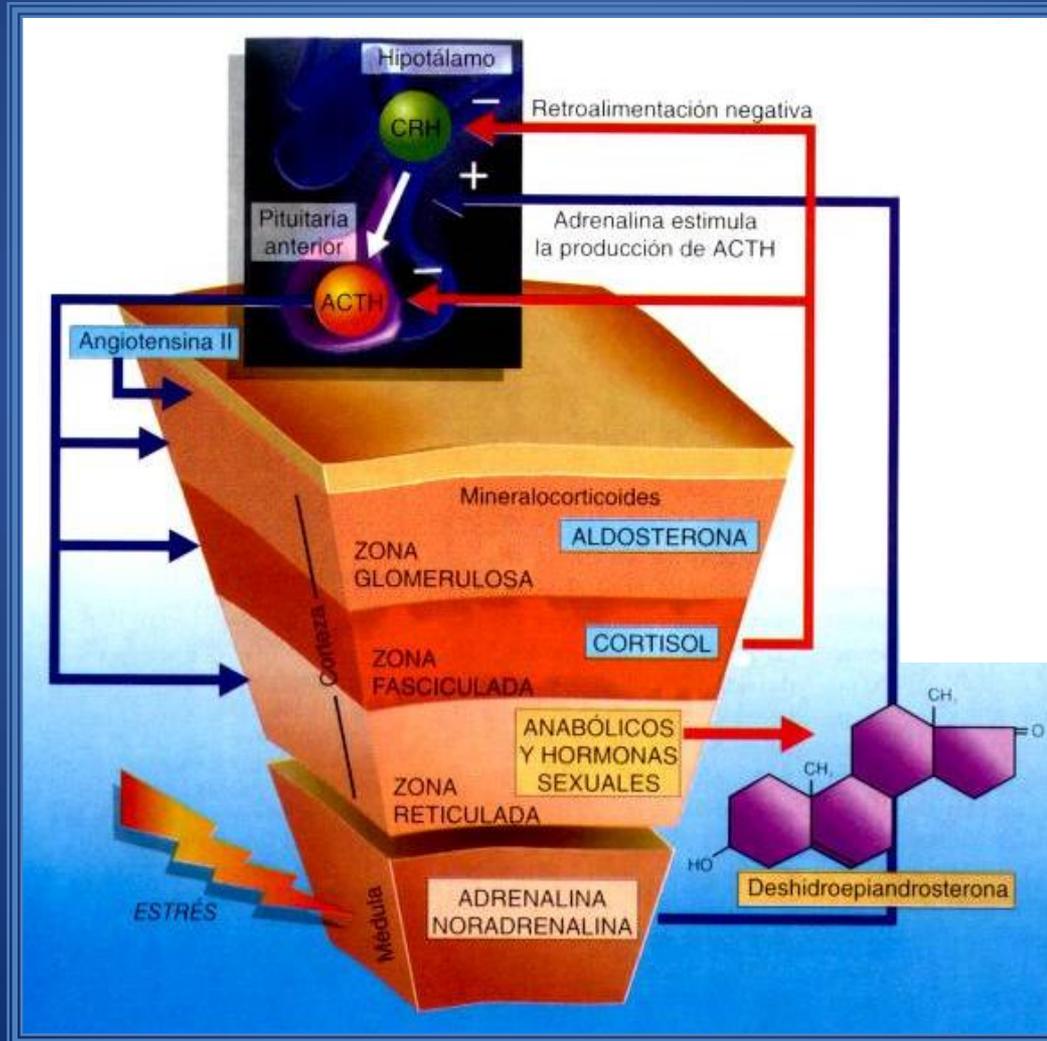
AGING

**Aumento
de
Cortisol**

ADRENOPAUSIA

Describe la gradual declinación
en niveles circulantes de
DEHIDRO EPIANDROSTERONA
(DHEA) y su SULFATO (SDHEA)

PRODUCCIÓN de ESTEROIDES SUPRARRENALES



BIOSINTESIS de ANDROGENOS SUPRARRENALES



Enzimas: * 17-HO-Liasa

* 17-20 liasa

* 3 β -HO esteroide dehidrogenasa: actúa en la conversión de

$\Delta 5$ \longrightarrow $\Delta 4$

A partir de los 25-30 años se inicia una declinación progresiva de estas hormonas

ANDROGENOS SUPRARRENALES

ANDROGENOS PRINCIPALES SUPRARRENALES

DHEA
SDHEA
ANDROSTENEDIONA

En Tejidos Periféricos:

➤ Se convierten en potentes Andrógenos:

ANDROSTENEDIONA

TESTOSTERONA

DIHIDROTESTOSTERONA

5 α Reductasa

➤ Se produce la Interconversión:



ADRENOPAUSIA

DHEA
SDHEA



disminuyen gradualmente



Aumento de
NIVELES de
CORTISOL



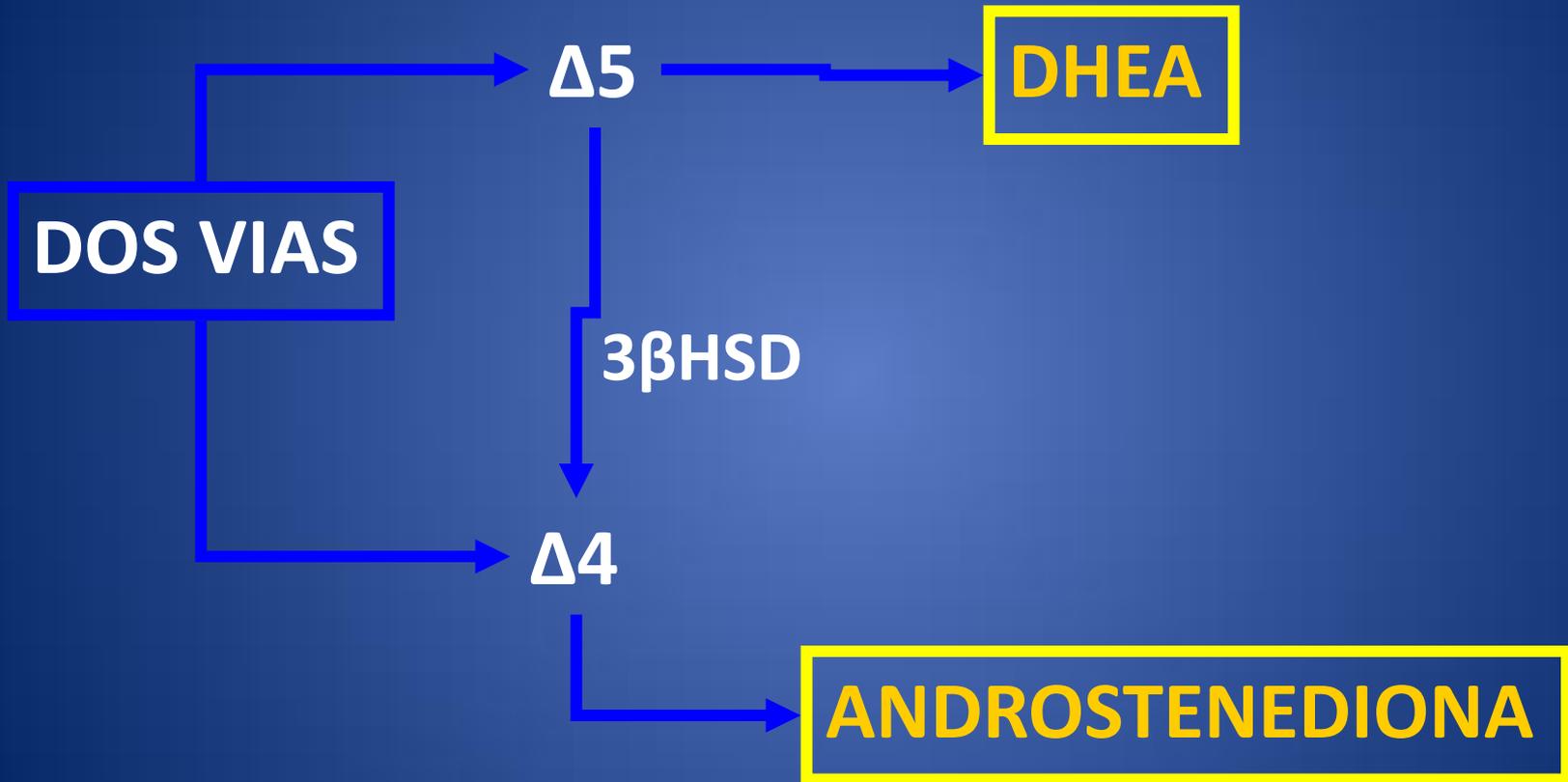
ENVEJECIMIENTO: Se inhibe la Z.
RETICULAR
Y 17-20 Desmolasa
No se modifica la Z. CORTICAL

CORTEZA ADRENAL



Secreta grandes cantidades de DHEA y
SDHEA. (> 100-500 veces que la
Testosterona . >1000-10000 veces que
el Estradiol

BIOSINTESIS DE ANDROGENOS



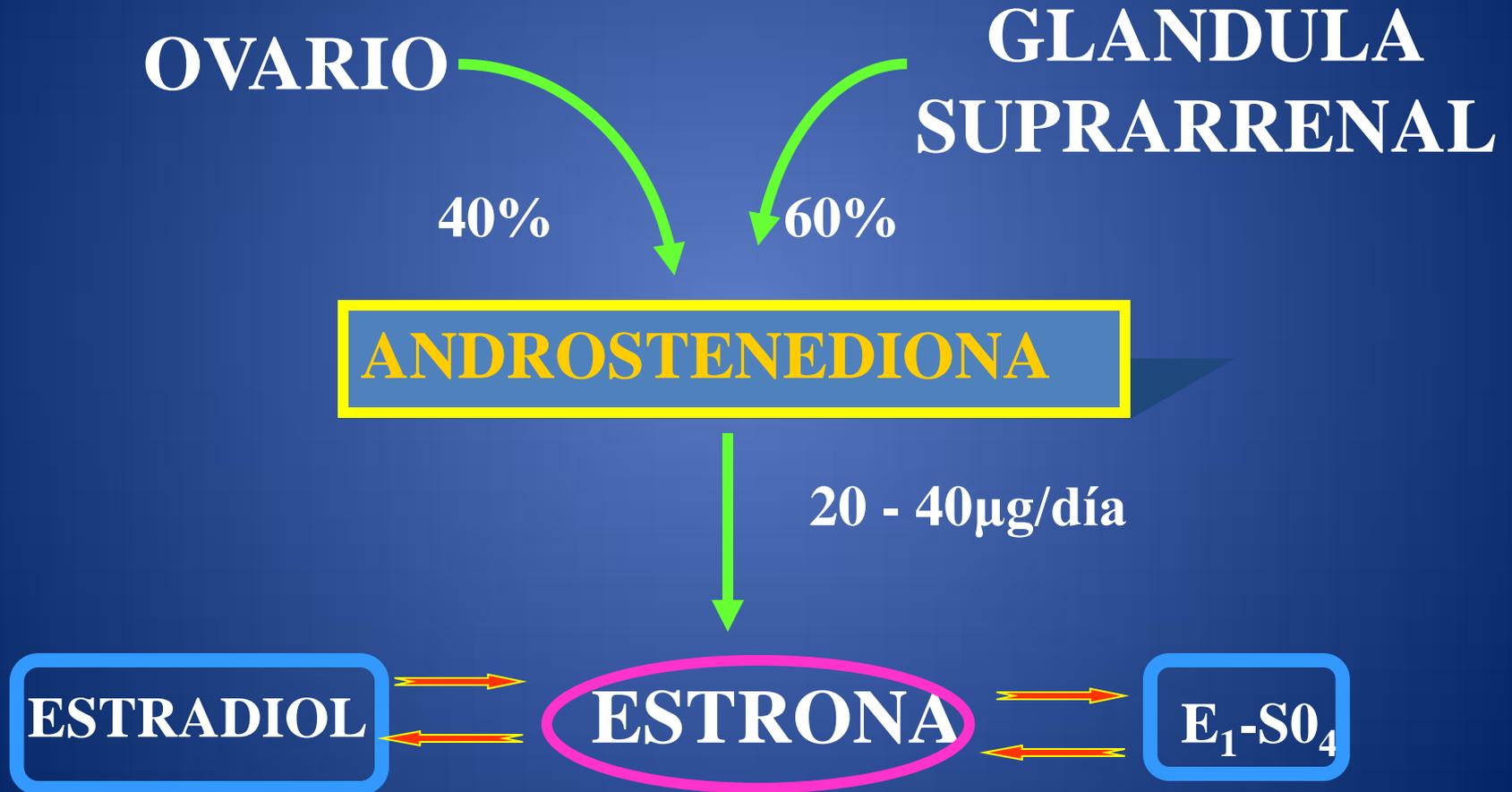
ANDRÓGENOS

- Son los principales esteroides circulantes tanto en el hombre como en la mujer.
- Su concentración plasmática es varias veces mayor que la concentración de estrógenos, aún en la etapa reproductiva.
- Los niveles de SDHEA en adultos son más altos que cualquier otro esteroide, con excepción del Colesterol.

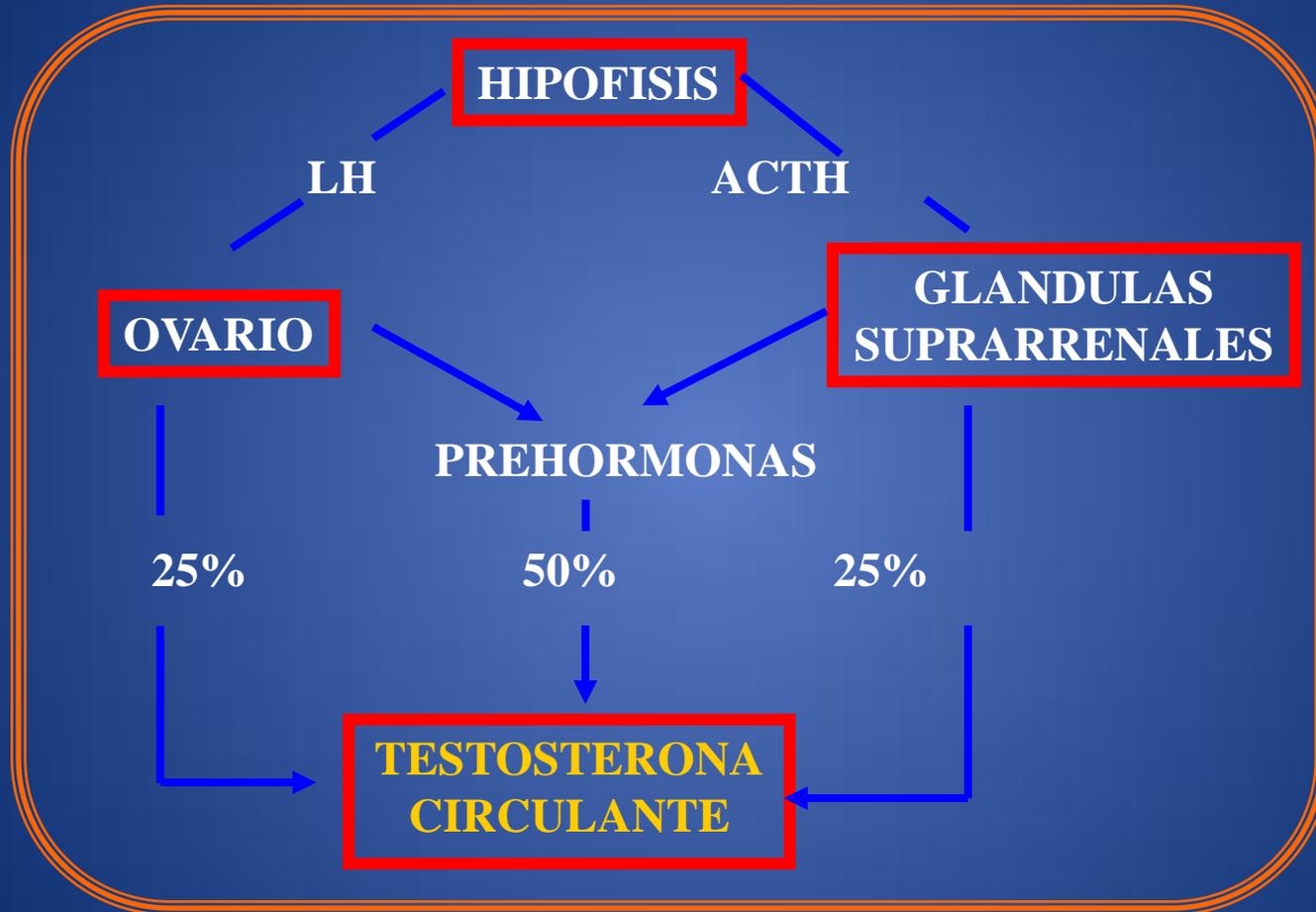
LOCALIZACION DE RECEPTORES ANDROGENICOS



ORIGEN de la ANDROSTENEDIONA



ORIGEN de la TESTOSTERONA en las MUJERES



ENVEJECIMIENTO

Intracrinología:

Síntesis de esteroides activos en los tejidos periféricos (Labrie)

En la MUJER MENOPAUSICA:

PRECURSORES
ADRENALES



SINTESIS PERIFERICA de
HORMONAS SEXUALES

Pequeño Aporte
Ovárico y
Adrenal



TESTOSTERONA
ANDROSTENEDIONA

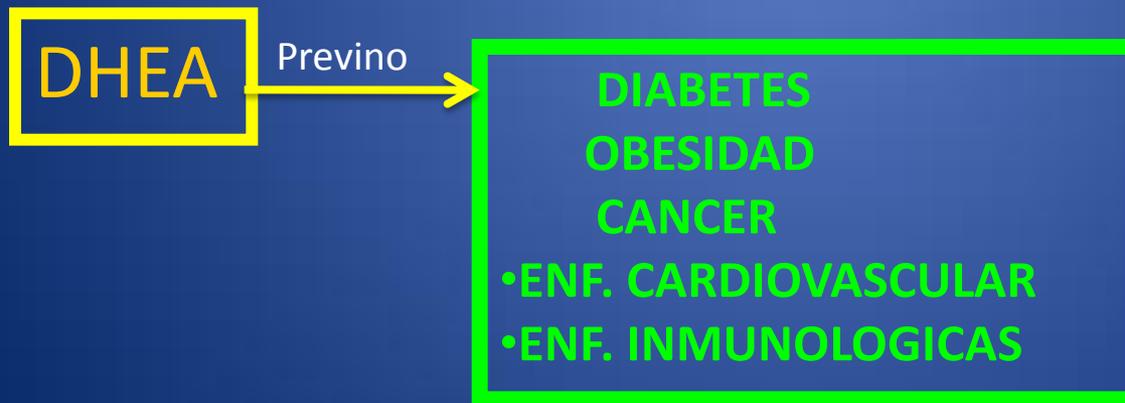
Existe una GRAN VARIABILIDAD en los niveles circulantes de DHEA y sus metabolitos. (Labrie y Col. 2011 Mundial de Menopausia Roma.)

DHEA - SDHEA

Estudios Experimentales:



En ratas



ESTUDIOS DHEA y REEMPLAZO HORMONAL

Baulieu y col. (1995)

DHEA 50mg – 3 meses:



Baulieu y Col (2000)

Mujeres de 60-79 años 50mg DHEA o placebo.

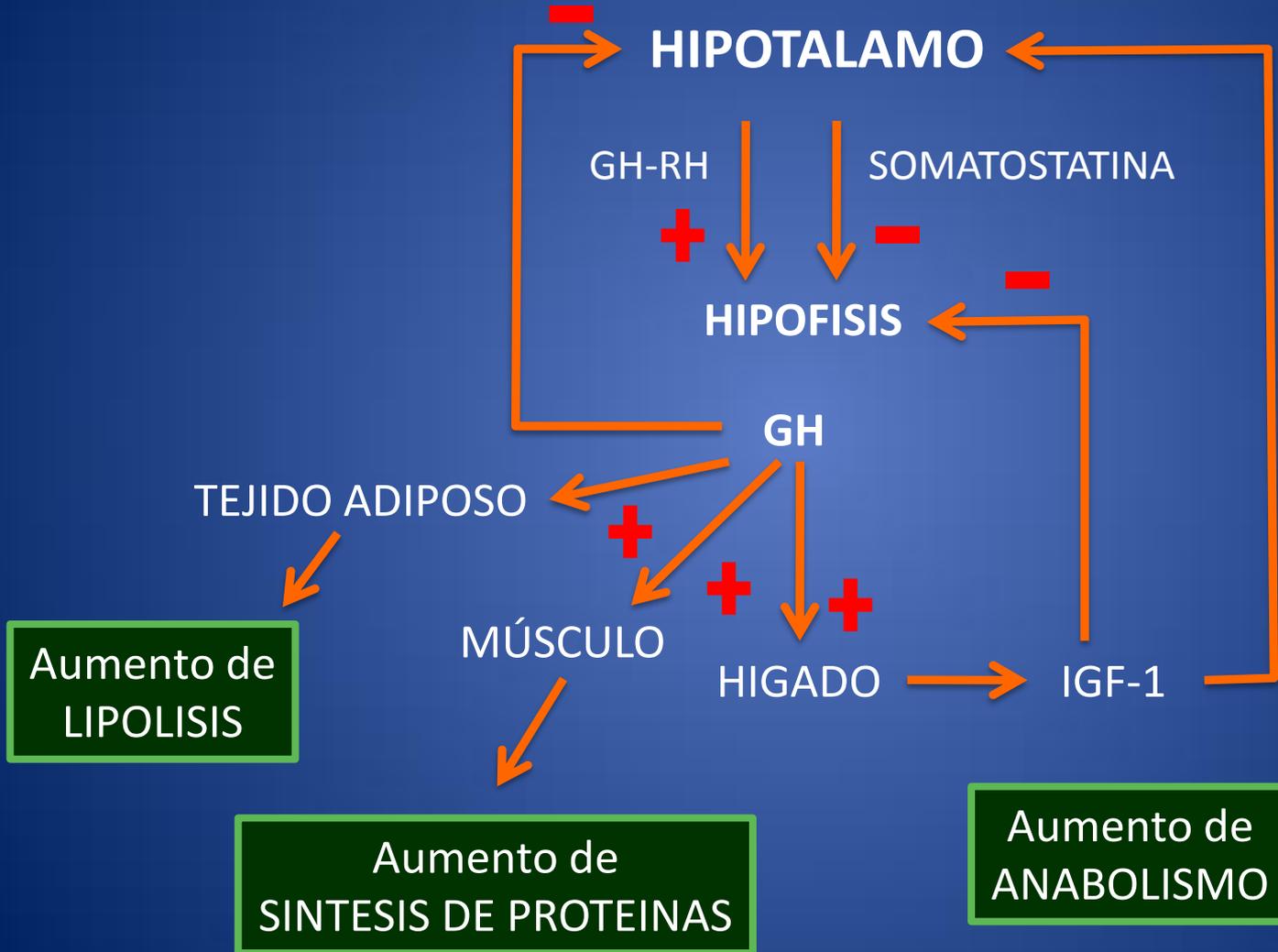
- Mejoró la Libido
- Mejoró la piel
- Mejoró el TURNOVER OSEO. Disminuyó el número de OSTEOCLASTOS
- Aumentó el bienestar . Mejoró la sexualidad.

El agregado de DHEA (50mg) tiene efectos CLINICOS LIMITADOS. No se sabe aún si la administración prolongada es segura con respecto al desarrollo de: CÁNCERES HORMONODEPENDIENTES

NAMS

LA TERAPIA ANDROGENICA debe ser administrada en las dosis más bajas y por el periodo más corto que resulte efectivo para lograr los objetivos del tratamiento

SOMATOPAUSIA



SOMATOPAUSIA

- Disminución del Número de R Hipofisarios al GH-RH
- (+) Sensibilidad del Feedback (-) del IGF-1 al GHRH
- Disminución de los Receptores Secretagogos de RGHS (GHRELINA)
- Disminución de la Amplitud en los pulsos de GH e IGF-1
- Disminución de secreción inducida por el sueño.

Cambios del
Metabolismo
dependiente de la
Edad.

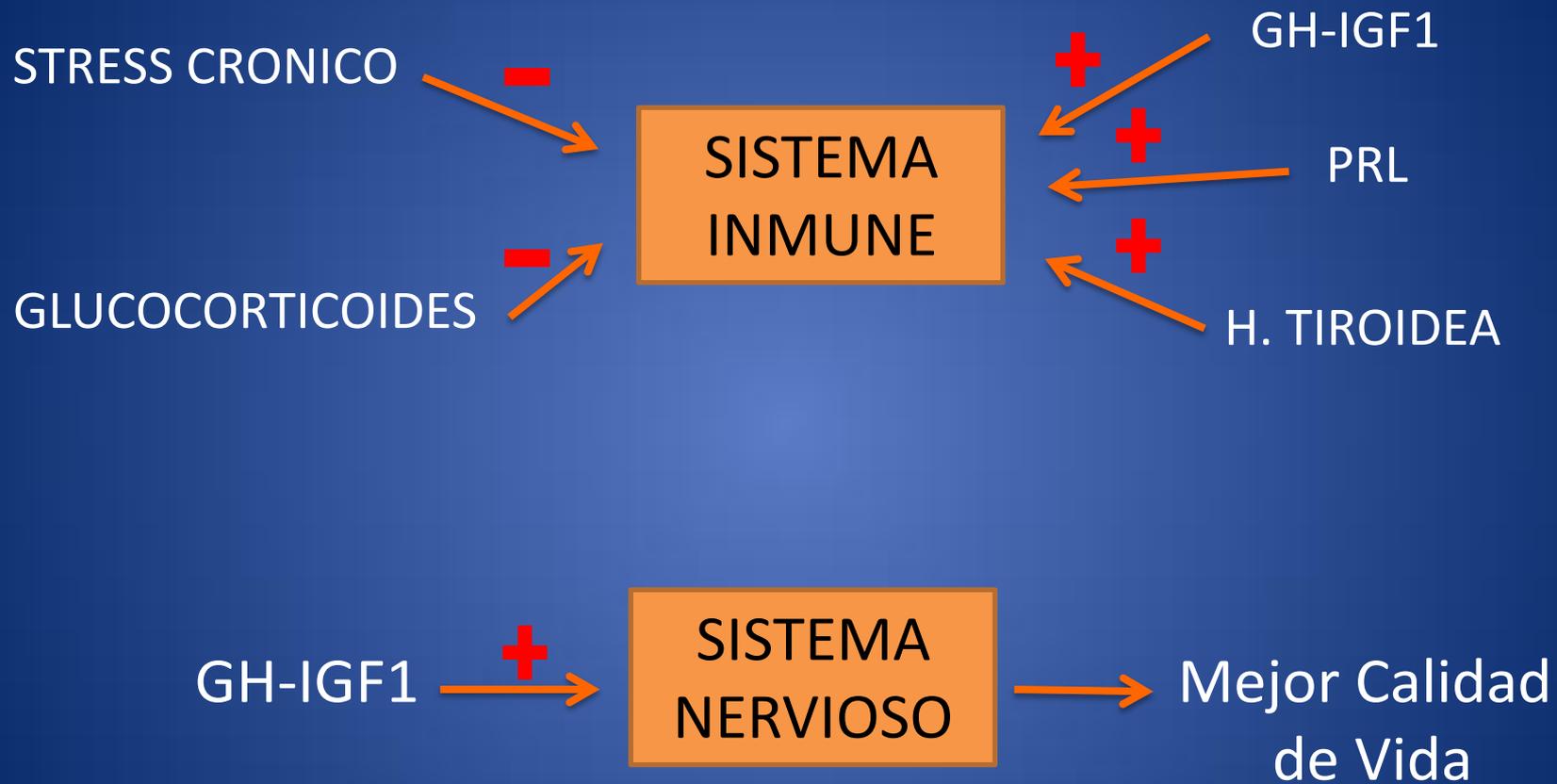
(-) FUERZA
MUSCULAR

Disminución
de GH
e IGF-1

(+) Relación
[MASA GRASA ÷ MASA
MAGRA]

(-) TOLERANCIA
al
EJERCICIO

(+)
PERDIDA
de HUESO



Trabajos:

Tratamiento en Ratones con Agonistas de RGH

Disminuye el crecimiento de Tumores

Disminución de Metástasis

Mayor Longevidad

Koo G y col. 2001 J. Immunol.

Evidencias Indirectas:

Menos
GH

(-) Energía _ (-) Autoestima
Problemas Emocionales
Aislamiento Social
Fatiga Mental
Déficit Cognitivos

La Asociación de (-)INF-1 con deficiencias cognitivas es discutible.

ENVEJECIMIENTO y GH_IGF-1

IGF-1 → Recuperación de Injurias
(Isquemia anoxia)

Inyección IGF-1 post Injuria → Protección de M. Gris y Blanca

Schlepins A y col. Neuroscience 104:677. 2001

EFFECTO NEUROPROTECTIVO

IGF-1

Protección en deficiencias cognitivas (velocidad del Procesamiento de Información)

DIKM. Neurobiol. Aging 2003.24.

Niveles Inferiores a 9,4mmol/l de IGF-1 → Menor Velocidad de Proceso de Información

IGF-1 y ENF. ALZHEIMER

IGF-1 parece regular los niveles cerebrales del Amiloide β en cerebro ($A\beta$)

Durante el

Aging:

Menos IGF-1



A β se acumula en Cerebro



Estos niveles pueden disminuir con más IGF-1

IGF-1 Induce la depuración del Cerebro de A β

GH _ GHRELINA



Durante el Aging: Insensibilidad a la GHRELINA. Hay una disminución de la Respuesta a la GHRELINA

Muccioli G. Eur. J. Pharm. 440:235. 2002.

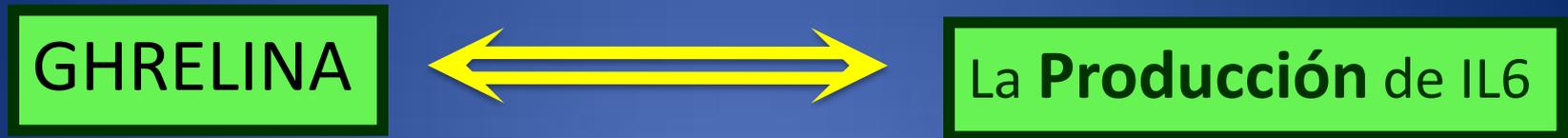
La disminución de GH es dependiente de los cambios de la edad en el control neuronal de la FUNCION SOMATOTROFICA.

Más GLUCOCORTICOIDES → Menos Síntesis de RGH

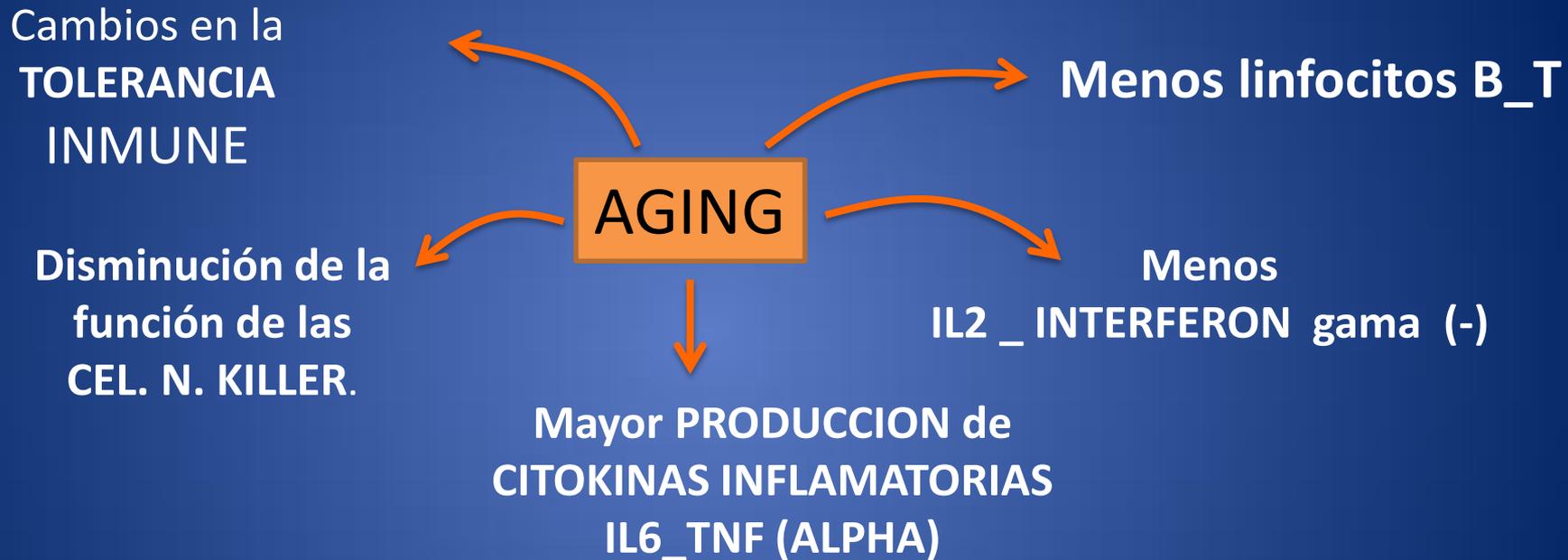


RESISTENCIA a GHRELINA

GHRELINA y CITOQUINAS



ENVEJECIMIENTO y S. INMUNE



MAYOR NUMERO de ENF. INFECCIOSAS y NEOPLASICAS

METABOLISMO Y AGING

MANIFESTACIONES
MAS TEMPRANAS
del AGING



CAMBIOS METABOLICOS
(+) Depósito de GRASA
(-) Masa Muscular

Disminución de GH
Disminución de IGF-1
Disminución de EST SEXUALES
Aumento de
GLUCOCORTICOIDES

ENF. METABOLICA
DIABETES Tipo II
HIPERLIPEMIA
HIPERTENSION
ARTERIOESCLEROSIS

IN R
Leptino R



Disminución del Apetito.
Aumento del CCK

Disminución de
ENERGIA

AGING

```
graph TD; AGING[AGING] --> A[Disminución del Apetito. Aumento del CCK]; AGING --> B[Disminución de ENERGIA]; AGING --> C[Aumento de los niveles de Insulina Disminución de IGF-1]; AGING --> D[Disminución de GRHELINA (deterioro de la mucosa gástrica)];
```

Disminución de
GRHELINA (deterioro de
la mucosa gástrica)

Aumento de los niveles de
Insulina
Disminución de IGF-1

MALNUTRICION - ANOREXIA

RESISTENCIA a la In-AGING

ENVEJECIMIENTO



Aumento de GRASA VISCERAL
Aumento de IN. RESISTENCIA

FALLA de la ACCION
CENTRAL de LEPTINA
RESISTENCIA a LEPTINA

Infusión de Leptina
en ratas viejas



Reduce el consumo de comida
en un 20%

Las ratas viejas son menos respondedoras a la Leptina

La administración de:

TROGLITAZONE



Disminuye la Hiperinsulinemia
Aumenta la LEPTINA
Corrección del Peso
No alteró NPY

CHANGES in BODY COMPOSITION in WOMEN OVER SIX YEARS at MIDLIFE: OVARIAN and CHRONOLOGICAL AGING.

SOWER Metal. J. C. End. Met. 2007 92(3):895-901

Conclusiones:

Ambos: Edad cronológica y edad ovárica contribuyen a los cambios en la Masa Grasa corporal y circunferencia de cintura.

Estudios bibliográficos sugieren:

- ✓ Aumento general en MASA GRASA CORPORAL con la edad.
- ✓ Contribución de la menopausia en el aumento de peso y su distribución.

RIESGO DE CANCER DE MAMA



SINDROME METABOLICO MENOPAUSICO



CONCLUSIONES

- Aging es un proceso asociado a una progresiva declinación en las funciones físicas y cognitivas.
- Están asociadas a la EDAD: Deterioro de la función Tiroidea, del metabolismo de la glucosa y Función Inmune.
- En cerebro se produce una disminución de la neurogénesis y Reducida adaptación al stress.
- Disminución de los Ritmos circadianos de PRL-Melatonina-TSH-GH.
- Elevados niveles de CORTISOL Plasmático y producción Local.

CONCLUSIONES

- **SOMATOPAUSIA:** Hay una disminución de RGH hipofisarios y aumento de la sensibilidad del feedback negativo.
- **ADRENOPAUSIA:** Declinación gradual de los niveles circulantes de DHEA y SDHEA.
- El deterioro de la función inmune en el Aging se traduce en un mayor número de Enf. Infecciosas y neoplásicas.
- La edad cronológica y ovárica contribuyen a los cambios en IMC y circ. de cintura.

CONCLUSIONES

- Son aspectos importantes de un EXITOSO ENVEJECIMIENTO : Factores genéticos, Estilo de vida y un medio seguro y saludable
- No debe ser aceptado el estereotipo del aging como un proceso de declinación y pérdidas.
- Se propone un aumento en años de vida sana con un alto rango de capacidad funcional en cada estado de vida.

MUCHAS GRACIAS POR SU ATENCION

