

ESTUDIOS ENDOCRINO - METABOLICOS EN VARONES ANCIANOS DE LIMA (150m) Y CUSCO (3,400m)

A.E. Villena

Instituto de Investigaciones de la Altura.
Universidad Peruana Cayetano Heredia.
Apartado 1843, Lima-Perú.

RESUMEN. El objetivo del presente estudio fue comparar las características endocrino-metabólicas del anciano varón mestizo, peruano nativo del nivel del mar y de la altura (3,400 m). Las determinaciones basales de cortisol, testosterona, TSH, hGH, LH y FSH no fueron significativamente diferentes entre los ancianos de Cusco y Lima. El porcentaje de caída de la glicemia fue de similar magnitud en ambos niveles de altitud a los 30 minutos de la administración de la insulina; la velocidad de recuperación de la glicemia hasta los 120 minutos tendió a ser más lenta en los sujetos de Cusco. La respuesta de hormona de crecimiento (hGH) al estímulo hipoglucémico no mostró diferencia significativa entre los sujetos de Lima y Cusco.

En 10 sujetos de Cusco y 8 de Lima sin patología tiroidea, entre 70-74 años se estudió la respuesta de TSH sérico a la administración EV de 200 ug de TRH. Los niveles basales así como las concentraciones de TSH en cada tiempo estudiado no fueron significativamente diferentes. Los valores de PRL en cada período fueron significativamente inferiores en los ancianos de Cusco ($P < .001$).

La respuesta de LH y FSH a 100 ug de GnRH fue similar en Cusco y Lima. Los sujetos de Cusco evidenciaron significativa mayor respuesta a los 60 minutos de la administración de ACTH, 0.25 mg EV (21.4 ± 1.4 vs 17.3 ± 1.3 ug/dl). No se encontró diferencia significativa en las concentraciones basales y post HCG (5000 UI, IM) de testosterona en ambos grupos de estudio.

SUMMARY. The objective of the present study was directed to compare the endocrine and metabolic characteristics of peruvian aged men of Lima(150m) and Cusco(3400m). Basal levels of serum cortisol, testosterone, TSH, LH and FSH were not statistically different at both levels of altitude. The percentage of decline of serum glucose was of the same magnitude at both levels of altitude 30 minutes after intravenous insulin administration and the velocity of recuperation up to 120 minutes was slower in elderly of high altitude. The response of human Growth Hormone (hGH) to hypoglycemia induced by insulin was not different in subjects of both altitudes.

In 10 subjects from Cusco (3400 m) and 8 from Lima (150 m) without thyroid pathology, aged 70-74 years were studied the response of serum TSH to TRH stimulation (200 ug, iv). Serum basal and post-TRH values of TSH were similar in Lima and Cusco. basal and post-TRH serum prolactin level were lower in Cusco than in Lima ($P < 0.001$).

The response of LH and FSH to 100 ug of GnRH was similar in Lima and Cusco. Aged subjects of Cusco had higher serum levels of cortisol in response to 0.25 mg of i.v. ACTH at 60 minutes of stimulation (21.14 ± 1.4 vs 17.3 ± 1.3 ug/dl). No differences between altitudes were observed for serum testosterone after hCG (5000 IU, IM) stimulation.

INTRODUCCION

En el Censo Nacional realizado en 1981, la población de mayores de 65 años en el Perú fue de 4% (1) y se estima que a fines de siglo este porcentaje se habrá duplicado. El Perú es un país andino, en el cual cerca de 8 millones (un tercio de la población total) viven permanentemente por encima de los 2000 m de altura (32), sometidas a hipoxia ambiental crónica, mayor frío y sequedad, mayor radiación atmosférica ionizante y menor contenido

de yodo ambiental, todo lo cual ha determinado que en el organismo se manifiesten una serie de cambios que permitan la adaptación a dicho ambiente.

Investigaciones previas realizadas en el Perú, han demostrado que la vida en la altura tiene algunas ventajas como son las menores prevalencias de diabetes mellitus (2), hipertensión arterial y enfermedad coronaria (3,28); pero también algunas desventajas como retardo

en el desarrollo y crecimiento (4) y anticipación de la menopausia (5). Sin embargo, poco se conoce acerca de la vida del anciano que habita en la altura.

Si el estudio de la fisiología adaptativa a la altura es fascinante, lo es más estudiar el proceso de envejecimiento en la altura, pues en ambas situaciones el oxígeno está profundamente implicado en la regulación de las funciones biológicas.

Mc Farland (6) señala la gran similitud entre los cambios psico-fisiológicos del hombre de nivel del mar sometido a situaciones de hipoxia aguda con el proceso de envejecimiento. Planteó además la hipótesis de que la hipoxia estaba implicada como agente etiológico de la senectud y que tanto en la situación de hipoxia como durante el envejecimiento hay una menor disponibilidad o utilización de oxígeno en el sistema nervioso central.

Leaf (7) motivado por la fama de lugares habitados por longevos visitó el valle de Vilcabamba en Ecuador a una altura de 2,250 m, el área habitada por la población Hunza en Kashmir (entre Pakistán, China y URSS) y la región de las montañas caucásicas de Georgia en la Unión Soviética, por encima de los 2,000 m. Leaf halló que las poblaciones de esas áreas eran muy escasas y fueron muy pocos los longevos, en quienes no pudo documentar sus edades cronológicas. Los ancianos de Vilcabamba mostraban los documentos de sus progenitores pues es tradición en este lugar el culto a la longevidad. En la investigación nutricional que condujo halló que el promedio de ingesta calórica en las poblaciones de Vilcabamba y Hunza oscilaba entre 1200 a 2000 calorías, rompiendo el esquema que se había formado entre baja ingesta calórica y longevidad. Davies (8) mencionó la posibilidad exótica de elementos trazadores en el suelo, en el agua y en la dieta, considerando el hallazgo de cantidades abundantes de oro, hierro, magnesio y cadmio encontradas en Vilcabamba. En 1978, un grupo de investigadores del Instituto Nacional de Envejecimiento de USA realizaron varias visitas a Vilcabamba, concluyendo que la persona más anciana en la comunidad sólo tenía 96 años de edad. Similares visitas al Cáucaso soviético señalaron que la longevidad en este lugar

había sido exagerada, pues investigadores del Instituto de Gerontología de la URSS encontraron que no había personas mayores de 114 años y concluyeron que la longevidad era promovida por el trabajo físico durante el curso de la vida y por algunas características de la nutrición.

En 1984, C. Beall comparando estudios previos entre poblaciones del Himalaya, del Ande y occidentales con relación a las curvas de crecimiento y estatura entre los 5 y 70 años; estudiando la edad de menarquia y menopausia, y comparando la capacidad vital forzada entre poblaciones occidentales y del Himalaya señaló que la edad a la que se alcanza la talla y la función adulta es generalmente más tardía en poblaciones de Himalaya que en las de occidente y en el siguiente orden: primero la menarquia, luego la estatura adulta y finalmente la capacidad vital forzada. Estableció además que la relación entre el crecimiento antes de la madurez y los cambios biológicos que siguen posterior a ésta, parecen diferir entre los distintos sistemas fisiológicos responsables del transporte de oxígeno y los que no están comprometidos en él. Siguiendo la teoría de relación entre el retardo fisiológico del desarrollo de los nativos de altura y el probable inicio tardío del proceso de envejecimiento, Beall hipotetizó que la mayor edad cronológica a la que se alcanzaba la madurez de la función pulmonar en los habitantes del Himalaya indicaría el inicio tardío de la pérdida de su capacidad vital forzada poniendo en ventaja funcional a los habitantes que envejecen en la altura (9).

En nuestro país, en 1981, Piedra y col (10) estudiando el perfil lipídico de una población de 50 obreros de 40 a 60 años de Lima y 50 obreros de 30 a 60 años de La Croya (3,750 m) encontraron niveles más bajos de colesterol, fosfolípidos y beta-lipoproteínas y niveles más elevados de triglicéridos y alfa-lipoproteínas en el grupo de altura. El incremento de lípidos con la edad fue similar en ambas altitudes, pero de menor magnitud en la altura. En 1985, Acosta (11) revisando las fichas clínicas de pacientes de la tercera edad del Hospital La Esperanza de Cerro de Pasco (4,300 m) entre 1980 y 1985, encontró las siguientes condiciones médicas más frecuentes en ancianos de gran altura: insomnio, vértigo, bronquitis crónica, cor pulmonar crónico.

hipertensión arterial y accidentes cerebrovasculares.

En el mismo año 1985, Frisancho (12) señaló algunas características del anciano nativo de Puno (3,800 m) como mayor longevidad, dentadura conservada, policitemia, cardiomegalia fisiológica, dolico-megacolon y dolico-enterón. La patología geriátrica más frecuente en ancianos de altura es la patología abdominal (44.8%) por vólvulos sigmoideos, hernias y patología biliar.

En 1986, Firbas (13) señaló una alta longevidad en la sierra sur peruana (12 longevos de 99 años o más por 10,000 personas) según un análisis del censo nacional peruano de 1972 (14). Indicó además que la proporción de longevos era mayor en la sierra y que había una correlación directa con el menor consumo de calorías, lípidos, azúcares y proteínas.

El objetivo del presente estudio es estudiar en forma comparativa las características endocrino-metabólicas del anciano varón mestizo, peruano nativo del nivel del mar y de la altura (3,400 m).

SUJETOS Y METODOS

Se estudiaron 49 personas, con edad mediana de 76 años (65-97 años) que residen en el Hogar Canevaro (Lima) y 50 personas, jubiladas del Cusco, con edad mediana de 71 años (65-95 años), previamente seleccionadas según criterio clínico electrocardiográfico, bioquímico (glucemia, colesterol, ácido úrico), antropométrico y tiroideo. Todos los sujetos se encontraron dentro de los límites establecidos como normales. El Índice de Masa Corporal calculado por el peso/talla², el pliegue cutáneo del tríceps y la talla fueron similares tanto en el grupo de Lima como de Cusco, siendo comparables ambos grupos desde el punto de vista antropométrico. Tanto los sujetos de nivel del mar como de altura presentan un estilo de vida similar basado en una actividad física diaria de tipo moderado.

Condiciones generales del estudio

Todos los sujetos fueron estudiados en ayunas de por lo menos 10 horas y en condiciones basales, para lo cual permanecieron en

posición de decúbito dorsal por lo menos durante 30 minutos antes de la realización de las respectivas pruebas.

Durante la realización de las pruebas de estimulación los sujetos de estudio tuvieron un registro continuo de las funciones vitales y manifestaciones clínicas que pudieran ocurrir; asimismo, durante la prueba de hipoglicemia insulínica se realizó registro electrocardiográfico continuo.

Las respectivas muestras sanguíneas que se extrajeron en cada unidad de tiempo, fueron centrifugadas y las alícuotas de los sueros fueron almacenadas en congelación hasta su ulterior procesamiento bioquímico u hormonal por radioinmunoanálisis y por duplicado.

Pruebas endocrinológicas dinámicas

1. Evaluación de la reserva funcional pituitaria de hormona de crecimiento.
 - a) Número de sujetos: 9 de Cusco y 10 de Lima de la misma edad (74 años).
 - b) Mantenimiento de vía EV periférica permeable. Solución salina 0.9% con llave de 2 vías.
 - c) Hormona que se inyectó en bolo, por vía EV, en la vena del pliegue del codo, contralateral a la venoclisis: Insulina humana cristalina libre de glucagón (NOVO (R) 0,1 u/Kg de peso corporal).
 - d) Períodos de extracción de sangre venosa del pliegue del codo: 0, 30', 60', 90' y 120'.
 - e) La hormona del crecimiento se midió en suero por radioinmunoanálisis utilizando kits comerciales de Diagnostic Products Co (LA, California). Las muestras fueron procesadas en un sólo ensayo.
 - k) La glucosa se midió en suero utilizando el método de la orto-toluidina. El suero se obtuvo dentro de los 30 minutos de tomada la muestra, y el procesamiento se realizó el mismo día del estudio.
2. Evaluación de la reserva funcional de TSH.

- a) Número de sujetos: 10 de altura y 8 de nivel del mar de la misma edad (74 años).
 - b) Mantenimiento de una vía venosa periférica permeable. Solución salina 0.9% con llave de 2 vías.
 - c) Hormona que se inyectó en bolo, por vía EV, en una vena del pliegue del codo, contralateral a la venoclisis: TRH 200 ug (TRHELEA de ELEA).
 - d) Períodos de extracción de sangre venosa del pliegue del codo: 0, 15', 30', 60', 90', 120', y 180' (minutos).
 - e) En los sueros se midieron los niveles de TSH por radioinmunoensayo utilizando kits comerciales de Diagnostic Products Co (LA, California), y la prolactina se midió utilizando reactivos proporcionados por la Organización Mundial de la Salud. Las muestras fueron procesadas en un sólo ensayo. Los datos son expresados en mU/l. Se consideran como valores normales las cifras de 170 a 540 mU/l. Las muestras fueron procesadas en un mismo ensayo.
3. Evaluación de la reserva funcional de gonadotropinas
 - a) Número de sujetos: 9 de Cusco, 9 de Lima, de la misma edad.
 - b) Mantenimiento de una vía venosa periférica permeable. Solución salina 0.9% con llave de dos vías.
 - c) Hormona que se inyectó en bolo por vía EV, en una vena del pliegue del codo, contralateral a la venoclisis: LHRH 100 µg (FactrelR de AYERST).
 - d) Períodos de extracción de sangre venosa del pliegue del codo: 0, 15, 30, 60, 90, 120 y 180 minutos.
 - e) Se midieron los niveles de LH y FSH utilizando reactivos de la OMS. Las muestras fueron procesadas en un mismo ensayo.
 4. Evaluación de la reserva suprarrenal de cortisol.
 - a) Número de sujetos: 10 de altura y 10 de nivel del mar de similar edad (74 años).
 - b) Mantenimiento de una vía EV, periférica permeable, con solución salina 0.9% con llave de 2 vías.
 - c) Hormona que se inyectó en bolo, por vía EV, en la vena del pliegue del codo, contralateral a la venoclisis: ACTH sintético 0.25 mg (Synacthen (R) Ciba).
 - d) Períodos de extracción de sangre venosa del pliegue del codo: 0, 30 y 60 minutos.
 - e) Hormona que se determinó en cada unidad de tiempo: El cortisol se evaluó por radioinmunoensayo utilizando kits comerciales de Diagnostic Products Co. (LA, California). Las muestras fueron procesadas en el mismo ensayo. Como marcador radioactivo se utilizó cortisol marcado con I^{125} .
 6. Estimulación del testículo con gonadotropina coriónica humana exógena (hCG).
 - a) Número de sujetos: 8 de altura y 10 de nivel del mar de similar edad (74 años).
 - b) Extracción de 10 cc de sangre venosa en condición basal y a las 24 hrs post inyección.
 - c) Inyección intramuscular de 5,000 UI de hCG (Primogonyl (R) de Shering), de acuerdo a los establecido por Jimenez (33) y Kaneku (31) para nuestra población de adultos y ancianos a nivel del mar y de la altura.
 - d) Las muestras fueron procesadas por radioinmunoensayo utilizando como marcador radioactivo, la hormona marcada con I^{125} , y extracción con segundo anticuerpo, para lo cual se emplearon kits comerciales distribuidos por Diagnostic Products Co (LA, California). Las muestras fueron procesadas por duplicado en un mismo ensayo.

Análisis Estadístico

Se aplicaron las siguientes pruebas:

- a) Prueba T de Student para las determinaciones antropométricas, y hormonales basales y para las siguientes respuestas

hormonales dinámicas: hormona del crecimiento, LH, FSH, Cortisol, y Testosterona.

- b) Prueba no paramétrica de Mann-Whitney para las siguientes respuestas funcionales: TSH, PRL. Esto se realizó debido a la gran dispersión de los valores individuales.
- c) Cuando los valores basales difieren entre nivel del mar y la altura se calcula el porcentaje de incremento al estímulo hormonal considerando los valores basales como 100%. En este caso se calculan las diferencias tanto como valores absolutos, como los referidos a magnitud de respuesta utilizando la prueba t de Student.
- d) Se considera que hay diferencia significativa entre nivel del mar y la altura cuando $p < 0.05$.

RESULTADOS

1. Estudios generales

a) Despistaje de hipotiroidismo mediante T_4 determinado por ELISA

En Cusco el 26.6% de los sujetos tuvieron niveles menores de 1.2 ug/dl (límite inferior normal); en Lima sólo el 1.9% tuvieron valores inferiores al rango normal.

Cuando los sueros fueron procesados para TSH por el método inmunoradiométrico (IRMA), sólo el 0.6% de los sujetos estudiados en Cusco (un sólo sujeto) tuvo valores mayores de 10 μ U/ml (compatible con hipotiroidismo clínico) y el 4.6% de los sujetos del mismo lugar tuvieron valores de TSH entre 5 y 10 uU/ml (compatible con hipotiroidismo subclínico). Por el contrario, ninguno de los sujetos de Lima, considerados como sospechosos de hipotiroidismo mediante la determinación de T_4 -ELISA, tuvo valores anormales de TSH-IRMA.

b) Excreción urinaria de yodo y niveles de deficiencia de yodo en los sujetos de Cusco.

En 52 ancianos de la ciudad de Cusco se determinó la excreción urinaria de yodo (EUI)

en orina matutina casual, utilizando un autoanализador Technicon. El promedio de EUI ($x \pm DS$) fue 6.9 ± 3 ug/dl (rango de 0.3 a 16.4), el cual se encuentra por debajo de los límites normales de yoduria (mayor de 8 ug/dl). Sólo el 33.6% de los sujetos estudiados (35/52) tuvieron niveles de excreción normal, mientras que el 66.4 de los sujetos tuvieron algún grado de deficiencia de yodo: leve (28%), moderada (34.6%) o severa (3.8%).

c) Determinaciones Hormonales Basales

En un grupo de sujetos de Lima y Cusco sin enfermedad endocrino-metabólica se hicieron determinaciones basales de T_3 , T_4 , cortisol, testosterona, TSH, hormona de crecimiento (hGH), LH y FSH. Sólo se halló diferencia en los niveles de T_4 determinado por ELISA; los sujetos de Cusco tuvieron niveles significativamente más bajos ($x \pm ES$: 5.9 vs 8.9 ± 0.2 ug/dl); sin embargo, cuando las mismas alícuotas de suero fueron procesadas para T_4 mediante radioinmunoensayo (RIA) no se halló diferencia en los dos grupos de estudio. Las determinaciones basales de cortisol, testosterona, TSH, hGH, LH y FSH no fueron significativamente diferentes entre los ancianos de Cusco y Lima.

d) Niveles séricos de T_4 -ELISA en los grupos generales, en sujetos sanos y ensanos de la misma edad

Los niveles de T_4 -ELISA son significativamente más bajos en Cusco tanto en el grupo general ($x \pm ES$: 6.2 ± 1.9 vs 8.9 ug/dl, $p < .001$), como en el grupo de sujetos sanos ($x \pm ES$: 6.2 ± 1.8 vs 9.2 ± 1.6 ug/dl, $p < .001$); esta diferencia desaparece cuando los sujetos de ambos niveles de altitud son comparados en función de su salud y edad (Tabla 2).

2. Estudios endocrinológicos dinámicos

a) Prueba de Hipoglicemia Insulínica (Insulina Humana 0.1 U/Kg/peso EV).

Todos los sujetos, tanto de Cusco como Lima, evidenciaron la sintomatología de hipoglicemia (neuroglucopénica y adrenérgica) entre los 30 y 60 minutos de la administración de insulina. Mientras que el porcentaje de caída de la glicemia a partir de las concentraciones basales fue de similar magnitud en ambos niveles de altitud a los 30 minutos de la

TABLA 1.- CARACTERISTICAS BIOMEDICAS DEL ANCIANO VARON DE ALTURA Y DE NIVEL DEL MAR: DETERMINACIONES HORMONALES BASALES

	Lima		Cusco	
	X \pm ES	N	X \pm ES	N
T3 (ng/dl)	97.3 \pm 9.1	20	96.9 \pm 5.8**	26
4 Elisa (ug/dl)	8.9 \pm 0.2	150	5.9 \pm 0.5	158
IA (ug/dl) (set. 88)	6.1 \pm 0.3	30	6.7 \pm 0.5	29
T4 RIA (ug/dl)	7.4 \pm 0.6	16	6.4 \pm 0.3	34
Testosterona (ng/ml)	13.8 \pm 1.1	8	12.1 \pm 1.1	10
TSH IRMA (uUI. ml)	2.5 \pm 0.4	10	2.1 \pm 0.3	8
GH (ng/ml)A	1.5 \pm 0.4	11	2.2 \pm 0.2	47
LH (mUi/ml)	1.3 \pm 0.2	19	1.5 \pm 0.3	29
FSH (mUi/ml)	13.7 \pm 2.1	21	14.2 \pm 1.9	33

** p < .001

TABLA 2.- NIVELES SERICOS DE T4 (ug/dl) DETERMINADOS POR ELISA EN EL GRUPO GENERAL, EN SUJETOS SANOS Y EN SUJETOS DE LA MISMA EDAD

Ciudad	Grupo General	Sujetos Sanos	Sujetos de la misma edad
Cusco	6.2 \pm 1.9 (122)	6.2 \pm 1.8* (77)	8.0 \pm 1.6 (27)
Lima	8.9 \pm 1.8 (122)	9.2 \pm 1.6 (52)	7.6 \pm 1.8 (24)

Los datos son promedios \pm ES. El número de sujetos se encuentra entre paréntesis.

* p < .001

TABLA 3 .- Respuesta de Hormona del Crecimiento (ng/ml) a la hipoglicemia insulínica (Insulina Humana 0.1 U/Kg peso) en ancianos de Lima y Cusco

	BASAL	30'	60'	90'	120'
Cusco	0.9 \pm 0.1* (9)	10.3 \pm 3.9 (9)	33.2 \pm 4.2 (9)	18.3 \pm 2.8 (8)	6.4 \pm 1.0 (9)
Lima	1.1 \pm 0.3 (8)	11.9 \pm 1.8 (7)	39.1 \pm 4.9 (7)	18.8 \pm 5.0 (7)	11.6 \pm 3.1 (7)

* X \pm ES. P: NS entre altitudes para ninguno de los tiempos estudiados.

administración de la insulina, la velocidad de recuperación de la glicemia a partir de los 30 minutos, y hasta los 120 minutos tendió a ser más lenta en el Cusco. La respuesta de hormona de crecimiento (hGH) al estímulo hipoglicémico no mostró diferencia significativa entre los sujetos de Lima y Cusco, alcanzándose el pico de respuesta en ambos lugares a los 60 minutos (Tabla 3).

b) Respuesta de TSH a la administración EV de TRH.

En 10 sujetos de Cusco y 8 de Lima sin

patología tiroidea, entre 70-74 años se estudió la respuesta de TSH sérico a la administración EV de 200 ug de TRH. Los niveles basales así como las concentraciones de TSH en cada tiempo estudiado no fueron significativamente diferentes, aunque los sujetos de Cusco presentaron niveles relativamente más bajos de respuesta (magnitud porcentual de respuesta). Se observó importante diferencia individual de respuesta en cada grupo de estudio. En ambos grupos el pico de mayor concentración se presentó a los 30 minutos de la administración de TRH (Tabla 4).

TABLA 4.- Respuesta de TSH (nU/ml) A 200 ug DE TRH EV en ancianos de Lima y de Cusco

Tiempo post-TRH (minutos)	Cusco	Lima
0	2.8 \pm 0.4	3.3 \pm 1.0
15	9.1 \pm 0.9	16.4 \pm 5.7
30	11.4 \pm 1.5	17.7 \pm 3.6
60	8.8 \pm 1.0	13.1 \pm 3.7
90	6.8 \pm 0.9	10.4 \pm 2.8
120	5.3 \pm 0.7	8.1 \pm 2.2

P:NS. Los datos son promedios \pm ES. En Cusco se estudiaron 10 sujetos, y en Lima 8 sujetos.

c) Respuesta Prolactina Sérica a la Estimulación con TRH

Fueron estudiados 10 sujetos sanos de Cusco (3300 m) y 8 de Lima (150 m) de similar edad (74 años).

Todos los valores de PRL (Tabla 5) en cada período fueron significativamente inferiores en los ancianos de Cusco ($P < .001$).

d) Respuesta de LH sérica a la Administración de 100 ug de LH-RH EV.

Fueron estudiados 9 sujetos de Cusco y 9 de Lima entre 70 - 74 años, sin patología testicular y con niveles normales de testosterona sérica.

Se observó marcada variación individual en la respuesta en ambos grupos, sin encontrarse diferencia significativa en los niveles de LH en cada período estudiado en ambos niveles de altitud. En ambos grupos el pico de mayor concentración de LH se presentó a los 30 minutos de la administración de LHRH (Tabla 6).

e) Respuesta de FSH Sérica a la Administración de 100 ug de LHRH (Tabla 7).

También se observó marcada diferencia individual en la respuesta en ambos grupos de estudio, sin encontrarse diferencia significativa de FSH tanto en las concentraciones basales como en las muestras estimuladas en ambos niveles de altitud; sin embargo, la magnitud de respuesta tendió a ser mayor en los sujetos de Lima; alcanzándose el pico de mayor

respuesta en ambos grupos de estudio a los 60 minutos de la administración de LHRH.

f) Respuesta de Cortisol Sérico a 0.25 mg de ACTH EV (Tabla 8).

En 10 sujetos sanos de Cusco y 9 de Lima entre 70-74 años se administró, 0.25 mg de ACTH (EV) y se obtuvieron muestras de sangre a los 30 y 60 minutos. No se encontró diferencia significativa en las concentraciones basales de cortisol entre Cusco y Lima. Sin embargo, los sujetos de Cusco evidenciaron significativa mayor respuesta (Tabla 8) a los 60 minutos de la administración de ACTH (21.4 ± 1.4 vs 17.3 ± 1.3 ug/dl).

g) Respuesta de Testosterona Sérica a la administración de 5,000 UI de hCG .

Se estudiaron 8 sujetos sanos de Cusco y 10 de Lima, de edad comparable, quienes recibieron 5000 UI de hCG por vía IM, obteniéndose una muestra sanguínea a las 24 horas de la estimulación.

No se encontró diferencia significativa en las concentraciones basales y estimuladas de testosterona en ambos grupos de estudio (Tabla 9).

DISCUSION

Son innumerables los estudios que demuestran una menor glicemia en el nativo joven de altura como característica metabólica distintiva del andino. Picón-Reátegui (17) postuló un mayor consumo periférico de glucosa en el nativo joven para explicar su menor glicemia. En nuestro estudio este rasgo distintivo desaparece en el anciano de altura. No encontramos una explicación para este hecho pero podrían estar implicados factores como disminución en el hábito de actividad

Tabla 5.- Niveles De Prolactina (mU/ml) Post TRH (200 mg EV) en Ancianos de Lima (150 m) y Cusco (3300 m)

Minutos post-TRH	Lima (n=8)	Cusco (n=10)
0	576.3 \pm 58.0	89.5 \pm 24.1
15	2207.5 \pm 347.8	389.6 \pm 59.1
30	1919.6 \pm 299.1	431.7 \pm 69.6
60	1436.5 \pm 183.5	299.7 \pm 52.5
90	973.9 \pm 54.3	186.8 \pm 48.5
120	773.3 \pm 64.4	164.1 \pm 34.7

Los datos son promedios \pm ES. * $p < 0.01$ con respecto a los valores de Lima (150 m.)

TABLA 6. RESPUESTA DE LH (mUI/ml) A 100 ug DE LH-RH EV

Minutos post-GnRH	Cusco	Lima
0	7.0 \pm 0.4	6.8 \pm 0.7
15	20.8 \pm 3.9	29.7 \pm 3.7
30	48.8 \pm 4.1	40.9 \pm 3.9
60	21.9 \pm 4.0	31.5 \pm 4.1
90	19.8 \pm 5.0	32.7 \pm 4.9
120	18.8 \pm 3.9	27.6 \pm 3.7

Los datos son promedios \pm ES. P: NS

TABLA 7. RESPUESTA DE FSH (mUI/ml) A 100 ug DE LH-RH EV

Minutos post-GnRH	Cusco	Lima
0	13.2 \pm 3.7	6.6 \pm 3.6
15	14.8 \pm 2.9	11.1 \pm 2.4
30	16.2 \pm 2.7	13.9 \pm 2.9
60	16.9 \pm 1.9	14.5 \pm 1.7
90	16.5 \pm 2.0	13.1 \pm 1.8
120	16.7 \pm 2.3	13.6 \pm 2.1

Los datos son promedios \pm ES. P: NS

TABLA 8.- RESPUESTA DE CORTISOL SERICO (ug/dl) A 0.25 mg DE ACTH EV

Tiempo post-ACTH (minutos)	Cusco	Lima
0	12.1 \pm 1.2	13.8 \pm 1.2
30	21.4 \pm 1.8	16.5 \pm 1.5
60	21.4 \pm 1.4	17.3 \pm 1.3

Los datos son promedios \pm ES. En Cusco y Lima se han estudiado 10 sujetos.

TABLA 9.- Respuesta de Testosterona Sérica (ng/ml) a 5,000 UI de hCG IM

Tiempo post-hCG (24 h)	Cusco	Lima
Basal	2.1 \pm 0.3	2.6 \pm 0.4
Post-hCG	5.6 \pm 1.1	5.1 \pm 0.8

Los datos son promedios \pm ES. P: NS.

física, y/o cambios en el hábito alimentario que merecen ser investigados en los ancianos de altura sin embargo, la frecuencia de diabetes mellitus es menos frecuente en gerontes de altura, indicando algún factor genético implicado. Considerando estudios previos de glicemia a nivel del mar y en la altura (17), en ambas altitudes se aprecia un incremento de la

glicemia con la edad, situación característica del envejecimiento y descrita como disminución de la tolerancia de la glucosa con la edad relacionada primariamente a una reducción de la sensibilidad de los tejidos periféricos a los efectos metabólicos de la insulina (18).

En nuestras investigaciones no alcanza-

mos a evaluar la tolerancia a la glucosa con determinaciones de insulina en los gerontes de altura que habría contribuido a esclarecer esta situación. Al respecto cabe señalar que en nativos jóvenes nativos de gran altura, Sutton reportó niveles más bajos de glicemia y niveles similares de insulina inmunoreactiva en la altura que en nativos de nivel del mar, que le llevó a señalar una mayor sensibilidad de los tejidos periféricos a la acción metabólica de la insulina en el hombre andino (19).

Determinaciones hormonales basales

Con relación a adultos jóvenes, los ancianos de la altura presentan niveles más bajos de T4 y más altos de T3 (21), similares concentraciones de cortisol (22), niveles más bajos de Testosterona, niveles más bajos de hormona de Crecimiento y niveles discretamente más elevados de LH y FSH.

Cabe señalar que el rasgo distintivo de FSH elevado descrito en nativos jóvenes de altura (29) no se observó en ancianos de altura.

Revisando la literatura acerca de los cambios de las concentraciones basales de las distintas hormonas con la edad encontramos alguna similitud con nuestros hallazgos tanto a nivel del mar como en la altura. En relación a la edad se han descrito ausencia de cambio en las concentraciones de T₄, disminución de los niveles de T₃, ausencia de cambio o aumento de TSH (21), niveles más bajos de Testosterona (22), ausencia de cambios en los niveles de cortisol (23), ausencia de cambio o disminución de hormona de crecimiento (24) y concentraciones más altas de gonadotrofinas (25).

No encontramos una explicación satisfactoria que explique los niveles más altos de T₃ encontrados en nuestros ancianos de altura y de nivel del mar, en relación a jóvenes de ambas altitudes y que no está de acuerdo con diversos estudios que señalan sistemáticamente disminución de los niveles de T₃ en relación con la edad como consecuencia de una menor conversión enzimática de T₄ en T₃ (21).

Queda por estudiar y establecer la correlación entre las concentraciones de Testosterona y la actividad sexual, pues también se ha

encontrado correlación positiva significativa de estas variables en ancianos, aunque con marcada variación individual y con sobreposición de valores (25).

Pruebas de reserva funcional pituitaria

Al respecto debemos señalar que en las distintas pruebas dinámicas que se efectuaron para evaluar la reserva funcional de la glándula pituitaria hubo marcada variación individual que determinó que no se encontrara diferencia significativa en la respuesta de las hormonas de la pituitaria anterior entre los ancianos de altura y de nivel del mar.

a) Respuesta de hormona de crecimiento

Los ancianos de Cusco exhibieron algún retardo en la recuperación de la glicemia luego de haber alcanzado la concentración más baja por la administración de insulina. Cabe señalar que a diferencia de lo reportado por Picon-Reátegui (17) quien señaló que los adultos jóvenes de altura tienen buena tolerancia a la hipoglicemia al no presentar sus manifestaciones clínicas, los ancianos de Cusco y Lima manifestaron en forma florida los síntomas de hipoglicemia tanto adrenérgicos como neuroglucopénicos entre los 30 y 60 minutos de la administración de insulina. Este hallazgo indicaría una pérdida de tolerancia a la hipoglicemia con la edad tanto en altura como a nivel del mar.

La respuesta de hormona de crecimiento fue de magnitud similar en ambos lugares de estudio. La respuesta secretoria de hormona de crecimiento luego de la estimulación pituitaria indirecta con la hipoglicemia inducida por insulina ha sido reportada como reducida o sin cambio en personas ancianas (24).

Montjoy estudiando adultos jóvenes de Cerro de Pasco, encontró mayor respuesta de hormona de Crecimiento al estímulo hipoglicémico en relación a los adultos jóvenes de Lima (26).

b) Respuesta de tirotrófina y prolactina

Aunque no se encontró diferencia significativa en la respuesta TSH luego de la estimulación con TRH entre los ancianos de ambas altitudes; los gerontes de Cusco exhiben la

tendencia a presentar menor respuesta de TSH en cada tiempo estudiado. La respuesta secretoria de TSH a la administración intravenosa de TRH ha sido reportada como disminuída, inalterada o incrementada en varones ancianos (21).

Solis, estudiando adultos jóvenes nativos de Cerro de pasco (4,340 m) y Tarma (3000 m), no halló diferencia en la respuesta de TSH a la estimulación endovenosa con 200 ug de TRH con respecto a adultos jóvenes de Lima, sin embargo al evaluar la respuesta tiroidea al estímulo de TSH endógeno encontró mayor respuesta de T_3 a los 180 minutos post TRH en los nativos de altura que le sugirió una mayor sensibilidad de la tiroides al TSH endógeno (27). En nuestro estudio paralelamente a la determinación de TSH durante la prueba de TRH también determinamos las concentraciones de T_4 y T_3 hasta los 180 minutos y no hallamos cambio en los niveles séricos de dichas hormonas en cada unidad de tiempo estudiado.

En las muestras estimuladas con TRH también hicimos determinaciones de Prolactina sérica sin encontrar diferencia significativa en la respuesta de prolactina al estímulo con TRH tanto en altura como a nivel del mar. Al respecto se ha reportado respuesta variable de prolactina al estímulo de TRH como inalterada, incrementada y retardada en varones ancianos sanos (24). Solis, al estudiar la respuesta de Prolactina al estímulo con TRH en Tarma (3,000 m.) y Cerro de pasco (4,300 m.) en adultos jóvenes encontró menores niveles basales y respuesta disminuída de prolactina a TRH en relación a adultos jóvenes de Lima (27).

c) Respuesta de gonadotrofinas

No se halló diferencia en la respuesta de gonadotrofinas al estímulo endovenoso de LHRH en ancianos de Cusco y Lima. Sin embargo la magnitud de respuesta de FSH tiende a ser menor en los ancianos de Cusco. Al respecto se ha descrito que la respuesta de FSH y LH a LHRH disminuye en ancianos varones aún cuando no parece haber una disminución significativa en el número de receptores pituitarios a GnRH con la edad (24).

Coyotupa, estudiando adultos jóvenes de C. de Pasco y Lima encontró que la respuesta de LH a LHRH fue mayor a nativos de nivel de mar y en forma simultánea la respuesta de FSH fue mayor en nativos de altura mientras que la respuesta de testosterona al estímulo endógeno estuvo retardada en los nativos de altura (29), mientras que Molina y col estudiando un grupo de adultos jóvenes de Cusco y Lima, a quienes administró GnRH en forma pulsátil no halló diferencia en la respuesta de LH, FSH y testosterona en ambas ciudades (30). En nuestro estudio no observamos cambios en las concentraciones de testosterona durante la prueba de estimulación con LH RH hasta los 180 minutos.

Reserva funcional suprarrenal

Los ancianos nativos de altura evidenciaron mayor respuesta de cortisol a los 60 minutos de la administración intravenosa de ACTH. Se ha reportado que la respuesta de cortisol al estímulo con ACTH no sufre cambio con relación a la edad (23).

Moncloa al estudiar la respuesta de cortisol a 1 y 20 unidades de ACTH en infusión en nativos jóvenes de Cerro de Pasco y Lima no encontró diferencia en la respuesta de cortisol a 20 unidades de ACTH en ambos niveles de altitud, sin embargo, con 1 unidad de ACTH el grupo de altura presentó una menor excreción de 17 hidrocorticosteroides y postuló que los nativos de altura secretarían mayores cantidades de ACTH para mantener una tasa de secreción de cortisol similar al del costero (22).

Se puede señalar que los ancianos de altura tienen mejor reserva funcional suprarrenal y un aparente retardo en la depuración metabólica de cortisol en relación a los ancianos de Lima.

Reserva funcional testicular

No se halló diferencia en la respuesta de testosterona al estímulo con hCG entre los gerontes de Cusco y Lima. Kaneku, estudiando varones de 60 años de Cerro de Pasco y Lima con respecto a hCG tampoco encontró diferencia significativa (31). Aunque los estudios sobre la respuesta de testículo al estímulo

con hCG en ancianos es controvertido, la mayoría de estudios señalan que la capacidad secretora máxima o el número total de células de Leydig declinan con la edad (25).

Considerando todas las pruebas endocrinas en conjunto se puede señalar que las funciones pituitaria, tiroides, suprarrenal y testicular de los ancianos de la altura son similares a la de los gerontes de nivel del mar y muestran los cambios hormonales descritos con relación a la edad.

AGRADECIMIENTOS

El presente estudio se realizó con un Grant de la Fundación Sandoz para Estudios Gerontológicos (Basilea - Suiza).

El autor agradece al Dr. Roger Guerra-García por haber obtenido el donativo de la Fundación Sandoz y al Dr. Gustavo Gonzales por su apoyo en la corrección y análisis del manuscrito.

REFERENCIAS

1. República del Perú VI Censo Nacional de Población, 1981.
2. Solis, J., Guerra-García, R. Prevalencia de diabetes mellitus en hospitalizados de las grandes alturas. Arch. Biología Andina. Vol 9, #1-4 pag. 21-30, 1979.
3. Ruiz, L. Epidemiología de la hipertensión arterial y de cardiopatía isquémica en las grandes alturas. Tesis doctoral. Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima 1973.
4. Frisancho, R.: Growth and morphology at high altitude. En: "Man in the Andes" Paul Baker and Michael Little, Hutchinson Inc. 1976.
5. Coyotupa, J., Gonzales, G.F., Zorrilla R., y Col. Menarquía y menopausia en la altura. Ginecología y Obstetricia (Lima) 1992.
6. Mc Farland R. The problems of aging at altitude, Manuscrito presentado al Symposium sobre biología de población de altura. Pan American Sanitary Bureau Washington D.C. Nov. 1987.
7. Leaf, A. Every day is a gift when you are over 100. National Geographic Magazine, 143,93, 1973.
8. Davies, D. "The centenarians of the Andes" p. 113

London: Barrie and Jenkins. 1975.

9. Beall, C.: Aging and Growth at High Altitudes in the Himalayas. In J.R. Lukacs (ed) 1984. The people of south Asia. The Biological Anthropology of India, Pakistan and Nepal. Plenum Press, New York and Lond. pp 365-385.

10. Piedra A., Marticorena E. Muro M y col Lípidos en individuos normales de altura y de nivel del mar a propósito del proceso de envejecimiento en la altura. Arch. biol. Andina. UNMSM 11: Enero-Diciembre, 1981 pp 20-25.

11. Acosta, F. Características de la senectud en la altura. Abstracto publicado en el libro de resúmenes del Tercer Congreso Nacional de medicina de la Altura, Cerro de Paseo, Octubre 1985, pp 92.

12. Frisancho, D. Cirugía Geriátrica en la altura. Resumen publicado en el libro de resúmenes del Tercer Congreso nacional de Medicina de la Altura, Cerro de paseo, Octubre 1985, pp 97.

13. Firbas, J.: Nutrition and longevity in Peru. Age, vol. 9,25,pp. 25, 1986.

14. Pesantes, MA, Guerra-García, R., kruger H, arias Stella, J. IX Congreso Panamericano de Endocrinología, Quito-Ecuador, nov 27-dic 1, 1978, pag 77. Resumen 138.

15. Reynafarge, C. Physiological patterns: hematological aspects. In life at High Altitude Scientific Publication #140, 32 Washington: Pan American Health Organization, 1966.

16. Davis, C.E., Frantz, I.D, Herms, G et al. Lipoprotein-cholesterol distributions in selected North American populations. The Lipid Research Clinicas Program Prevalence Study. Circulation, 2:302-315, 1980.

17. Picón-Reátegui, E. Efecto de la exposición crónica a la altura sobre el metabolismo de los hidratos de carbono. Arch. Biol. And. vol 1, #5 pag.:255-285, 1966.

18. DeFronzo, R.A. Glucose intolerance in aging. Evidence for Tissue insensitivity to glucose. Diabetes 28:1095-1101, 1979.

19. Sutton J y Gannendia F. Variaciones Hormonales durante el esfuerzo físico en la altura. Arch. Biol. Andina 7 (2): Jul/Dic 83-91.

20. Sime, F. Ventilación Humana en hipoxia crónica. Etiopatogenia de la Enfermedad de Monge o desadaptación crónica a la altura. Tesis Doctoral UPCH. Lima-Perú 1973.

21. Jeffreys, P., Farnam, H., Hoffenberg, R. et al:Thyroid function tests in the elderly. Lancet, 1:924-927, 1972.

22. Hannan, S., Tsitouras, P. Reproductive hormones in aging men. Measurement of sex steroids, basal luteinizing hormone, and Leydig cell response to human chorionic gonadotropin, J. Clin. Endocrinol Metab. 51:35, 1980.

22. Moneloa, F., Pretell, E. Cortisol Secretion rate, ACTH and methopyrapone tests in high altitude native residents. *J. Clin Endocrinol Meth* 24:915-918, 1964.
23. Blichert-Toft, B., Blichert -Toft, M. Adrenal cortical function in the aged assessed by the rapid corticotropin test. *Acta Endocrinol (Copenh)* 64:410, 1970.
24. Blackman, M. Pituitary Hormones and Aging. *Endocrinology and Metab Clinics of NA*. Vol 16, No.4 pp 981-989, 1987.
25. Panyiolis, D, Tsitouras, M: Effects of age on testicular function. *Endocrinology and metabolism Clinics* Vol 16, #4, December 1987. pp 981-989, 1987.
26. Montjoy, C y Llerena, I: Growth hormone levels in people living in the chronic hypoxia of high altitude. 57 at Annual Meeting. *endocrine Soc.* Junio 18-20 1975. Abst 485.
27. Solis, J.; Guerra-García, R.; Acosta, F. Evaluación del eje hipofiso-tiroideo en hombres nativos hormonales de Altura y su comparación con nativos del nivel del mar. *IX Jornadas Peruanas de Endocrinología*. Huancayo - Perú, 1981.
28. Marticorena, E., Sereverino J. y Chavez A. Presión arterial sistemática en el nativo de altura. *arch. Inst. Biol. Andina* 2, 18, 1987.
29. Coyotupa, J. Llerena, L.; Guerra-García, R.: Respuesta a LH-RH en hombres normales de altura y de nivel del mar. *VII Jornadas Peruanas de Endocrinología*, Ica Perú, Oct. 29-Nov.2, 1977. pag 70. Resumen 42.
30. Molina G., Castillo N., Ugarte N. y Gannendia F. Respuesta hipofiso-gonadal a la infusión pulsátil de Gn-RH en la altura. *I Congreso Peruano de Endocrinología* Lima-Perú, Nov 21-25, 1985.
31. Kaneku, L., Crespo, I., Coyotupa, J., Guerra-García, R. Respuesta endocrina del testículo en adultos jóvenes de Cerro de pasco (4340 m) y Lima (150 m) a la inyección única de 5000 UI de HCG. *IX Jornadas Peruanas de Endocrinología*, Huancayo-Perú 1981.