

EL ENVEJECIMIENTO SOMÁTICO Y LA ADRENOPAUSIA A NIVEL DEL MAR Y EN LA ALTURA

Gustavo F. Gonzales, Arturo Villena, Carmen Goñez, y Amanda Córdova.

Departamento de Ciencias Fisiológicas e Instituto de Investigaciones de la Altura
Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima, Perú. Apartado 1843

RESUMEN

El presente estudio fué diseñado para determinar si la adrenopausa o disminución de los andrógenos adrenales, se presenta a edad más temprana en la altura que a nivel del mar. Se determinó igualmente la relación de la adrenopausa con la menopausia en mujeres de nivel del mar y de la altura. Del mismo modo, se determinó la relación de los niveles de andrógenos adrenales con la saturación arterial de oxígeno, el hematocrito y los niveles de testosterona y estradiol. El estudio se ha realizado en 210 mujeres residentes en Cerro de Pasco, Perú (4340 m) de edades entre 20 y 70 años y en 123 mujeres de edades entre 20 y 70 años, que viven en Lima a 150 m sobre el nivel del mar. Los resultados demuestran que la menopausia se presenta a una edad más temprana en la altura que a nivel del mar. Con la edad se observa una disminución en los niveles de la dehidroepiandrosterona (DHEA) y su sulfato (DHEAS), y de la androstenediona (A), en la altura y a nivel del mar, siendo más temprana y la reducción de mayor magnitud en la altura que a nivel del mar; la disminución de los andrógenos adrenales precede a la elevación de la FSH sérica propia de la perimenopausa; igualmente se observa en las mujeres de la altura que con la edad hay una disminución de la saturación arterial de oxígeno con aumento del hematocrito y de la relación testosterona/estradiol. Las disminuciones de los niveles de la DHEA y de la A son las que definen la adrenopausa tanto a nivel del mar como en la altura. Un mayor nivel de DHEA en la altura se asocia a un menor riesgo de eritrocitosis excesiva. En conclusión la adrenopausa es más temprana y de mayor magnitud en la altura que a nivel del mar, con una fuerte asociación en la probabilidad de presentar eritrocitosis excesiva.

SUMMARY

The present study has been designed to determine if adrenopause or reduction of serum adrenal androgens levels are observed early at high altitude than at sea level. It was determined also the relationship between adrenopause with menopause in women living at sea level and at high altitude. Moreover, it was determined the relationship of serum adrenal androgen levels with arterial oxygen saturation, hematocrit, and serum levels of testosterone, and estradiol. The study has been performed in 210 women residents at high altitude (4340 m) aged 20-70 years and 123 women aged 20-70 years living in Lima (150 m). Results demonstrated that menopause was attained at earlier ages at high altitude than at sea level. Dehydroepiandrosterone (DHEA), its sulfate (DHEAS) and androstenedione (A) decline with age at sea level and at high altitude, however reduction is of major magnitude and attained earlier at high altitude than at sea level. The reduction of adrenal androgens precedes elevation of FSH during perimenopause. In women at high altitude was also observed with aging a reduction in arterial oxygen saturation with an increase of hematocrit and of the ratio testosterone/estradiol. The reduction of DHEA and A define adrenopause at sea level as well as at high altitude. Higher level of DHEA at high altitude was associated with low risk for excessive erythrocytosis. In conclusion, adrenopause is attained earlier and of major magnitude at high altitude than at sea level. The low level DHEA at high altitude was associated to a high risk for excessive erythrocytosis.

INTRODUCCIÓN

El envejecimiento es un proceso natural y necesario para la renovación poblacional, lo cual permite la variación genética. Antiguamente, la esperanza de vida se asociaba con, o precedía a la edad del término de la vida reproductiva (esto es, las mujeres morían antes de llegar a la menopausia). Según datos del Instituto Nacional de Estadística e Informática (INEI) (1999) la esperanza de vida al nacer en el Perú de 1950 era de 43 años, valor por debajo a la mediana actual de

edad de menopausia (ENDES, 1997). Esto se ha ido modificando en los últimos 50 años, debido en parte a las mejores condiciones de vida y sanitarias en que se desarrollan las poblaciones. Actualmente, la esperanza de vida al nacer es de 68 años, muy por encima del promedio de edad de menopausia, que es de 48 años (ENDES, 1997; Gonzales y col, 1997). Ello implica que en la actualidad, los seres humanos van a vivir un largo trecho en lo que se denomina la tercera edad, o del adulto mayor.

La forma en que los individuos transcurren esta importante etapa de la vida va a depender del grado de envejecimiento, que no es similar en todos los individuos de una misma edad. El envejecimiento humano envuelve una serie de procesos cronológicos que incluyen el acortamiento de los telómeros de los cromosomas, el envejecimiento mitocondrial, la acumulación de mutaciones, la expresión de genes de la senectud, la atrofia apoptótica de tejidos somáticos, y la atrofia apoptótica del tracto reproductivo femenino (Bowles, 1998). Estos cambios determinan tanto el envejecimiento reproductivo como el envejecimiento somático, los cuales parecen estar regulados hormonalmente (Bowles, 1998).

Con el envejecimiento se observa disminución importante en los niveles circulantes de la hormona del crecimiento-IGF-I (somatopausia), de los andrógenos adrenales (adrenopausia) y en el caso de las mujeres, de las hormonas ováricas (menopausia) (Birkenhager-Gillesse y col, 1994; Lamberts y col, 1997; Semezzuk, 1998). Las dos primeras se asocian al envejecimiento somático (Ravaglia y col, 1996; Morales y col, 1998), en tanto que la menopausia es expresión del envejecimiento reproductivo (Soules y col, 1998). Existen igualmente evidencias de que ambos eventos, el envejecimiento somático y el envejecimiento reproductivo, están asociados (Kirkwood, 1998; Dorland y col, 1998), aunque los mecanismos exactos de dicha asociación se desconoce.

El envejecimiento somático se acompaña de un aumento en la masa grasa corporal y de una disminución en la masa magra corporal incidiendo con ello en una disminución de la fuerza muscular (Vandervoort y col, 1990). Estas alteraciones están asociadas con un cambio progresivo de un estado anabólico a un estado catabólico, evento que puede envolver cambios neuroendocrino-metabólicos múltiples. Un mecanismo que contribuye a este cambio con la edad es la disminución en la función del eje hormona del crecimiento-factor del crecimiento similar a insulina-I (GH-IGF I), fenómeno que se denomina *somatopausia* (Corpas y col, 1993).

La dehidroepiandrosterona (DHEA) y su metabolito sulfonado, la DHEAS (andrógenos adrenales) son los principales productos de secreción de la zona reticular de la glándula adrenal humana (Birkenhager-Gillesse y col, 1994). La DHEA es cuantitativamente el más importante esteroide en el organismo humano (Vermeulen, 1997). A pesar de la abundancia de estos esteroides en la circulación, no se conoce con certeza su función, a excepción de su transformación a androstenediona, testosterona, estrona y estradiol en tejidos intracrinios periféricos (Labrie y col, 1997).

Estas hormonas se incrementan significativamente a los 4-6 años (Góñez y col, 1993), llegando a valores máximos a los 20 años; Igualmente existe una disminución lineal con la edad en los niveles de DHEAS (Meldrum y col, 1981), por lo que se ha postulado de que los andrógenos adrenales pueden intervenir, de alguna manera, en los procesos de maduración (adrenarquia) (Góñez y col, 1993) y de envejecimiento (adrenopausia) (Vermeulen, 1997; Morales y col, 1998).

La *adrenarquia* (Góñez y col, 1993) y la *adrenopausia* (Vermeulen 1997; Morales y col, 1998) se presentan tanto en hombres como en mujeres, y es independiente de la raza (Okamoto, 1998) o de la presencia de hiperandrogenismo (Morán y col, 1999).

En la mujer, el envejecimiento reproductivo se puede reconocer por la aparición de la menopausia. Se ha demostrado una fuerte asociación entre la menopausia natural temprana con una mortalidad más temprana, y viceversa, entre la edad de menopausia más tardía con una mayor longevidad (Snowdon y col, 1989; Snowdon, 1990; OMS, 1996).

En la post-menopausia se han observado menores niveles séricos de DHEA que en la pre-menopausia (Genazzani y col, 1998), y se presume su importancia, puesto que los estrógenos presentes en esa etapa de la vida son producidos por conversión periférica a partir de estos andrógenos (von Holst, 1994). A pesar de lo anterior no se ha encontrado una relación entre la secreción de andrógenos adrenales y de GnRH, hormona que regula al sistema reproductivo. En efecto, la DHEA aumenta en respuesta a la hormona liberadora de corticotrofina (CRH), a la hormona adrenocorticotropa (ACTH) (Luisi y col, 1998), y a la supresión de cortisol con dexametasona (Genazzani y col, 1998) pero no a la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH).

Los menores valores de los andrógenos adrenales que se observan en la post-menopausia parece deberse a un efecto de la edad; así, los niveles de DHEA disminuyen significativamente a partir de los 30 años, edad en que se observa su valor máximo (Labrie y col, 1997), en un proceso que se ha denominado *adrenopausia*, y que parece ser expresión del envejecimiento somático (Morales y col, 1998).

El tratamiento con dehidroepiandrosterona (DHEA) por vía oral produce una mejora en el bienestar físico y psicológico tanto en hombres como en mujeres de edad avanzada, así como un incremento en los niveles séricos de IGF I (Katz y Morales, 1998; Labrie y col, 1998; Morales y col, 1994; Morales y col, 1998; Wolf y col, 1998). Lo anterior indicaría que la alteración del eje somatotrófico (GH-IGF I) (*somatopausia*) que acompaña

al envejecimiento somático humano sería consecuencia de la disminución de la secreción de los andrógenos adrenales (adrenopausia). Esto convierte a la adrenopausia en un evento biológico importante, con notable repercusión en la salud y en el bienestar humano.

Como se ha dicho anteriormente, el proceso de envejecimiento no ocurre en todos los sujetos a una misma edad, por lo que los investigadores tratan de buscar marcadores biológicos del envejecimiento con la finalidad de poder desarrollar estrategias orientadas a retardar el mismo, o de vivirlo en las mejores condiciones posibles.

En el organismo existen células somáticas y células germinales, por lo que se podrían estudiar los procesos de envejecimiento tanto a nivel somático como germinal. En el caso de la mujer es posible evaluar el envejecimiento reproductivo utilizando como marcador objetivo, la edad de la menopausia (te Velde y col, 1998). Aquí surge la pregunta de si el envejecimiento ovárico está relacionado al envejecimiento somático, o lo que es lo mismo, si la edad de menopausia puede ser utilizado como un marcador indirecto del envejecimiento de todo el organismo. Estudios recientes sugieren que el envejecimiento ovárico puede estar relacionado con el envejecimiento somático (Kirwood, 1998; Dorland y col, 1998), por lo que podría utilizarse la edad de menopausia como indicador de dicho envejecimiento.

Este hecho es interesante pues la edad de menopausia o envejecimiento reproductivo no se presenta por igual en todas las mujeres dentro de una población. Esta diferencia sigue el patrón de que no todas las mujeres envejecen al mismo tiempo. Igualmente se ha observado diferencia en la mediana de la edad de menopausia entre diferentes poblaciones. En estos casos, las poblaciones cuyas mujeres tienen una mediana de edad de menopausia más temprana tienen a su vez una menor esperanza de vida (OMS, 1996). Gonzales y col, (1997) han demostrado que la mediana de la edad de menopausia es más temprana en las grandes alturas de los Andes centrales que a nivel del mar.

Del mismo modo, la esperanza de vida en las mujeres de Cerro de Pasco a 4340 m de altura es menor que a nivel del mar (ver León-Velarde y Arregui, 1994). Esto podría explicarse como respuesta a un envejecimiento más temprano en las poblaciones de altura.

Si existe un envejecimiento más rápido en la altura y si aceptamos que hay asociación de los andrógenos adrenales con el proceso de envejecimiento debería observarse que los niveles séricos de los

andrógenos adrenales se encontrarían disminuidos más tempranamente y su caída sería de mayor magnitud en la altura que a nivel del mar.

Igualmente, la sintomatología de enfermedad es más frecuente en hombres y mujeres mayores de 64 años de la altura que de la costa o selva del Perú (Perú, 1997); así, 53.5% de varones y 58.5% de mujeres mayores de 64 años residentes en la altura declararon tener síntomas de enfermedad en comparación al 36.4% y 48.7% de varones y mujeres de la misma edad y residentes a nivel del mar (Perú, 1997).

La eritrocitosis excesiva que conduce al mal de montaña crónico se incrementa con la edad en los Andes centrales tanto en varones como en mujeres (León-Velarde y Arregui, 1994; León-Velarde y col, 1997), un fenómeno que puede estar asociado a la mayor sintomatología de enfermedad y a la menor esperanza de vida en estas zonas de altura.

Al igual que la menopausia, el segundo componente hormonal asociado al envejecimiento, como la somatopausia, también ha sido estudiada en la altura. Dicho estudio sugiere, que la disminución en los niveles de hormona del crecimiento o somatopausia ocurre también a una edad más temprana en la altura (Gonzales y col, 1978). La hormona del crecimiento es hiperglicemiante; sin embargo, Villena (1994) ha observado en ancianos varones de Cusco (3400 m) un retardo en la recuperación de la glicemia en la altura que a nivel del mar después de la hipoglicemia inducida por la insulina. Picón Reátegui (1966) señala la asombrosa tolerancia a la hipoglicemia de los nativos adultos jóvenes de la altura, quienes no manifiestan sintomatología clínica; sin embargo los ancianos de la altura manifiestan en forma florida los síntomas de la hipoglicemia entre los 30 y 60 minutos de la administración de insulina (Villena, 1994).

El tercer componente hormonal asociado al envejecimiento, la adrenopausia, no ha sido aún estudiado.

Una teoría reciente que explicaría el envejecimiento se basa en la presencia de hipoxia tisular a nivel de la zona reticular de la glándula adrenal, la que disminuiría la producción de DHEA y DHEAS (Roberts, 1999), cuya biosíntesis depende del oxígeno. Las disminuciones de la DHEA y DHEAS favorecerían una serie de cambios propios del envejecimiento.

Se ha demostrado igualmente que el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF), una proteína producida por diferentes tejidos en respuesta a la hipoxia (Folkman, 1995), y que en el ovario, es producida por

las células de la granulosa y de la teca (Ravidranath y col, 1992; Friedman y col, 1997), se encuentra en mayor concentración en el fluido folicular ovárico de mujeres mayores de 38 años que en aquellas menores de 30 años (Friedman y col, 1997). Se postula que la mayor concentración de VEGF en el fluido folicular en mujeres de mayor edad se produciría en respuesta a la hipoxia tisular y que ésto se asociaría a una menor reserva ovárica o envejecimiento ovárico (Friedman y col, 1998).

El hábito de fumar (Richardson, 1993), y la vida en las grandes alturas de los Andes centrales (Gonzales y Villena, 1997), dos situaciones donde se genera hipoxia tisular, se caracterizan por adelantar la edad de presentación de la menopausia. Todos estos datos inducen a pensar que el envejecimiento, tanto somático como reproductivo, se inicia más tempranamente en la altura.

Las poblaciones que residen en las grandes alturas de los Andes centrales del Perú se distinguen por presentar diferentes grados de hipoxia tisular que determinan a su vez, diferentes grados de eritrocitosis (León-Velarde y Arregui, 1994; Gonzales y col, 1998). Esta hipoxia tisular puede favorecer la aceleración del envejecimiento en la altura. Es así que el modelo de altura se convierte en un laboratorio natural para evaluar el efecto de la hipoxia sobre la adrenopausia y por ende sobre el envejecimiento somático.

Para demostrar lo anterior se ha diseñado el presente estudio tratando de determinar:

1. Cambios en los niveles de FSH en suero en mujeres peri-menopáusicas y post-menopáusicas de nivel del mar y de la altura;
2. Cambios en los niveles de andrógenos adrenales (Dehidroepiandrosterona, dehidroepiandrosterona sulfato, y androstenediona), y el índice de masa corporal en mujeres de nivel del mar y de la altura, tratando de establecer una correlación con la edad y con el funcionamiento ovárico.
3. Si los cambios en los andrógenos adrenales preceden a la perimenopausia o a la menopausia.
4. Determinar la relación de los niveles séricos de andrógenos adrenales con diferentes valores de la saturación arterial de oxígeno en las mujeres de la altura.
5. Determinar la asociación de los andrógenos adrenales con la eritrocitosis excesiva en la altura.

El presente estudio se ha realizado en mujeres debido a que es fácil, a través de la edad de menopausia, el tener un indicador objetivo del envejecimiento reproductivo; al no existir en los varones un marcador

análogo a la menopausia es difícil precisar en que momento ocurre dicho envejecimiento.

Los resultados del presente estudio son de suma importancia pues permitirán determinar en base a la medición de los andrógenos adrenales circulantes, en que momento ocurre el envejecimiento en dos poblaciones diferenciadas por el medio ambiente en que habitan, uno a nivel del mar y otro en la altura; y si efectivamente los individuos que presentan mayor grado de hipoxia en la altura, determinado por la menor saturación arterial de oxígeno, presentan menores niveles circulantes de los andrógenos adrenales.

MÉTODOS

Diseño: El estudio tuvo un diseño de corte transversal donde se compararon dos poblaciones de mujeres diferenciadas por la altitud de residencia. Los grupos de comparación, en cada lugar de estudio, fueron establecidos por la edad y por la presencia o ausencia de menopausia.

Sujetos de estudio: El estudio se realizó en 210 mujeres nativas de altura y residentes en Cerro de Pasco, Perú (4340 m) de edades entre 20 y 70 años, que se encuentran residiendo por lo menos 10 años en el lugar del estudio. Como grupo control se han estudiado a 123 mujeres de edades entre 20 y 70 años, que viven en Lima a 150 m sobre el nivel del mar.

Los datos fueron obtenidos a través de una entrevista estructurada o por cuestionarios escritos. Se incluyeron variables sociodemográficas y reproductivas como la edad, lugar de nacimiento, altitud de la localidad de nacimiento, edad a la primera y última menstruación, y número total de embarazos.

La menopausia fué definida como el cese de las menstruaciones por al menos doce meses antes de la entrevista. Las mujeres post-menopáusicas que se encontraban en terapia de reemplazo hormonal fueron excluidas del estudio. Ninguna de las mujeres incluídas en el estudio había recibido tratamiento médico alguno durante los tres meses previos al mismo.

La perimenopausia fue definida como tal cuando los niveles de FSH en suero fueron mayores de 16.73 mUI/ml (percentil 90), según datos obtenidos en nuestro propio laboratorio, y cuando además hubo irregularidad menstrual.

La premenopausia fue definida cuando la mujer se encontraba entre la edad de menarquia y la edad de menopausia; incluyendo por lo tanto a las perimenopáusicas como a las que no lo son. Cuando se

comparan a las mujeres pre-menopáusicas, peri-menopáusicas, y post-menopáusicas, se entiende que la pre- y las peri-menopáusicas son ambas pre-menopáusicas.

La pre-menopausia también ha servido para sub-clasificar a las mujeres según sus niveles de FSH en tres grupos: <percentil 25 de FSH, percentil 25-75 de FSH, y >percentil 75 de FSH.

En cada mujer se midió la talla y el peso, y con dichos datos se calculó el Índice de Masa Corporal (IMC) utilizando la fórmula peso/talla².

Medición del microhematocrito. De cada mujer se extrajo una muestra de sangre venosa del pliegue del codo entre las 08:00 y 10:00 am. En las mujeres pre-menopáusicas, la extracción ocurrió durante la fase luteal. Seguidamente se llenó con la sangre obtenida, un capilar heparinizado para microhematocrito, y se centrifugó a 5000 g por 10 min, y el valor del hematocrito se obtuvo al nivel del 0.5% más cercano.

El resto de la sangre venosa obtenida fue centrifugada después de 30 minutos de su extracción. El suero fue separado y guardado en viales pequeños y congelados a -20°C hasta el momento en que se realizaron las mediciones hormonales.

Mediciones de estradiol y testosterona. El estradiol y la testosterona fueron medidos por radioinmunoensayo utilizando kits producidos por la Diagnostic Products Co. (Los Angeles, Ca, USA) y siguiendo los protocolos establecidos en dichos kits. Como marcador radioactivo se utilizó a la respectiva hormona marcada con iodo-125. Las muestras de nivel del mar y de la altura fueron corridas en el mismo ensayo con la finalidad de evitar la variación inter-ensayo. El coeficiente de variación intra-ensayo fue de 6.42% para el estradiol, y 5.5% para la testosterona. La sensibilidad del ensayo para la testosterona fue 4.0 pg/ml y la del ensayo de estradiol fue de 0.9 pg/ml.

Mediciones de la hormona folículo estimulante (FSH). La FSH fue medida por ensayo inmuno radiométrico (IRMA) en fase sólida utilizando reactivos proporcionados por el Programa de Reproducción Humana de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Las muestras de nivel del mar y de la altura fueron corridas en un mismo ensayo para evitar la variación inter-ensayo. El coeficiente de variación intra-ensayo fue de 4.05%. La sensibilidad del ensayo fue de 0.25 mUI/ml.

Mediciones de la dehidroepiandrosterona (DHEA), dehidroepiandrosterona sulfato (DHEAS) y

androstenediona (A). Estos andrógenos adrenales fueron medidos en suero por radioinmunoensayo de fase sólida utilizando kits comerciales de Diagnostic Pro- ducts Corporation (Los Angeles, California). Se utilizó iodo-125 como marcador radioactivo para cada hormona. El ensayo para DHEA requiere un paso de extracción con eter etílico anhidro (10/1, vol:vol). Para la medición de la DHEAS y de androstenediona no se requirió de ningún procedimiento de extracción. Cada antisuero fue altamente específico y con muy baja reacción cruzada a otros compuestos.

La sensibilidad del ensayo de DHEAS fue de 0.057 mol/L, del ensayo de DHEA de 0.0104 nmol/L, y 0.07 nmol/L para androstenediona. El coeficiente de variación intraensayo fue de 4% para DHEAS, de 7% para DHEA, y de 5% para androstenediona.

Se calculó la relación DHEA/androstenediona para ser utilizada como un marcador de la enzima 3 beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa. Se calcularon igualmente las relaciones DHEAS/DHEA, Androstenediona/Testosterona, y Testosterona/Estradiol, como marcadores del metabolismo de la DHEAS a DHEA (sulfatasa), de androstenediona a testosterona (17 beta hidroxiesteroide deshidrogenasa) y de testosterona a estradiol (aromatasa), respectivamente.

Medición de la saturación arterial de oxígeno (SpO₂). En cada mujer se midió la saturación de oxígeno utilizando un oxímetro de pulso (Nellcor, NPB40, Ca). La medición se realizó en el dedo índice izquierdo. Para realizar la medición, la mujer fue mantenida sentada y relajada por al menos 4 minutos en un ambiente cerrado y manteniendo las manos tibias para asegurar un adecuado flujo sanguíneo a través de los dedos. Para el análisis se clasificó a las mujeres en tres grupos según sus valores de la saturación arterial de oxígeno: <85%; 85-90%, y >90% de saturación arterial de oxígeno, correspondientes a los percentiles <10, 10-50 y >50, respectivamente.

Análisis Estadístico. Los datos fueron ingresados en una base de datos (EXCEL) y analizados utilizando el programa estadístico STATA (versión 4.0) (Stata Corporation, College Station, TX).

En el caso de datos cuantitativos, se analizó primero la homogeneidad de las varianzas a través de la prueba de Bartlett. Si las varianzas fueron homogéneas, las diferencias entre grupos se determinó por análisis de varianza de una vía. Las diferencias entre pares de medias se determinaron por la prueba de Scheffe. Cuando la varianza no fué homogénea se utilizó la prueba de rangos de signos de Wilcoxon para la comparación de medianas.

Tabla 2. Saturación arterial de oxígeno, FSH sérico, testosterona sérica, estradiol sérico, relación T/estradiol, DHEA, y DHEAS en pre- y post-menopáusicas a nivel del mar y en la altura.

Variable	Nivel del mar		Altura	
	Pre-menopáusica	Post-menopáusica	Pre-menopáusica	Post-menopáusica
Saturación de O ₂	98.7±2.1	97.9± 1.1	88.8 ± 3.1b	85.6 ± 4.1*a
Hematocrito %	37.7±3.8	39.4± 1.7	46.2 ± 7.2b	51.2 ± 6.8*a
T (pg/ml)	69.5±52.7	50.5±78.1	111.6 ±112.3b	63.8 ± 75.2
E ₂ (pg/ml)	97.7±66.2	2.7± 5.6*	127.2 ± 113.2	5.5 ± 8.8*
T/E ₂	1.4±2.1	49.8± 87.8**	6.2 ±25.7	54.4 ± 83.3*
DHEA (ng/ml)	1.6±0.7	1.1±0.4*	1.3±1.5	0.5±0.4*a
DHEAS (ug/ml)	170.1±81.5	102.5±32.7&	108.0±73.2b	60.1±30.7&,a
A (ng/ml)	1.62±0.35	1.31±0.42	1.24±0.86	0.48±0.39a
DHEAS/DHEA	114.4±59.2	98.9±32.5	170.5±182.2	153.6±88.4a
DHEA/A	0.96±0.49	1.00±0.49	1.54±2.30	1.16±0.83
A/T	7.61±10.36	6.59±6.63	1.97±3.14b	2.06±2.45a

Los datos son medias ± DS. * $P<0.0001$; ** $P<0.002$; & $P<0.02$ con respecto a las mujeres pre-menopáusicas;ap <0.01 con respecto a las post-menopáusicas de Lima. bp <0.01 con respecto a las pre-menopáusicas de Lima. T: Testosterona; E₂: Estradiol. DHEA: Dehidroepiandrosterona. DHEAS: dehidroepiandrosterona sulfato. A: Androstenediona.

Los niveles de DHEAS en el grupo de mujeres con percentil <25 de FSH fueron similares a nivel del mar y en la altura; en cambio en las mujeres pre-menopáusicas con percentil 25-75 de FSH, los niveles de DHEAS fueron significativamente menores en la altura que a nivel del mar ($p<0.002$); posteriormente en pre-menopáusicas con

percentil de FSH >75, se nivelan los niveles de DHEAS a nivel del mar y en la altura, y en post-menopáusicas se reducen significativamente más los niveles de DHEAS en la altura que a nivel del mar ($p<0.0001$) (Tabla 3). El valor de DHEAS observado en post-menopáusicas de Cerro de Pasco representó el 58.6% del valor observado en Lima.

Tabla 3. Niveles de DHEAS (ug/ml) en mujeres pre-menopáusicas y post-menopáusicas de Lima y Cerro de Pasco clasificadas según niveles de FSH en suero.

Status Ovárico	Niveles de FSH sérico	Lima	Cerro de Pasco	P
Pre-menopausia	Percentil <25	176.1±69.4	143.7±84.4	NS
Pre-menopausia	Percentil 25-75	183.2±88.3	102.3±56.6	0.002
Pre-menopausia	Percentil >75	105.6±40.6*	110.3± 96.0	NS
Post-menopausia		102.5±32.7*	60.1± 30.7*	<0.0001

Los datos son promedios ± desviación estándar. El percentil 25 representa un valor de FSH de 3.47 mUI/ml, y el percentil 75 a un valor de 8.52 mUI/ml. * $p<0.05$ con respecto a los valores de DHEAS en los grupos de percentiles <25 mUI/ml de FSH, tanto en Lima como en Cerro de Pasco.

Tabla 4. Niveles de DHEA (ng/ml) en mujeres premenopáusicas y post-menopáusicas de Lima y Cerro de Pasco clasificadas según niveles de FSH en suero.

Status Ovárico	Niveles de FSH sérico	Lima	Cerro de Pasco	P
Pre-menopausia	Percentil <25	1.74±0.93	1.01±0.47	NS
Pre-menopausia	Percentil 25-75	1.68±0.77	1.09±0.65	0.03
Pre-menopausia	Percentil >75	1.40±0.42*	2.05±2.76	NS
Post-menopausia		1.14±0.43*	0.52± 0.39*	0.00001

Los datos son promedios ± desviación estándar. El percentil 25 representa un valor de FSH de 3.47 mUI/ml, y el percentil 75 a un valor de 8.52 mUI/ml. * $p<0.05$ con respecto a los valores de DHEA en los grupos de percentiles <25 mUI/ml de FSH, tanto en Lima como en Cerro de Pasco.

Los valores de la relación A/T fueron similares en mujeres pre-menopáusicas con percentil de FSH <25, y P25-75, de Lima y Cerro de Pasco (P:NS), en tanto que en las mujeres pre-menopáusicas, con percentil de FSH

>75, la relación A/T es mayor en Lima que en Cerro de Pasco. Esta mayor relación A/T entre nivel del mar y la altura se mantiene en la post-menopausia (Tabla 7).

Tabla 7. Relación Androstenediona/Testosterona en mujeres premenopáusicas y post-menopáusicas de Lima y Cerro de Pasco clasificadas según niveles de FSH en suero.

Status Ovárico	Niveles de FSH sérico	Lima	Cerro de Pasco	P
Pre-menopausia	Percentil <25	2.25±0.20	2.02±1.15	NS
Pre-menopausia	Percentil 25-75	8.27±12.6	2.52±4.31	NS
Pre-menopausia	Percentil >75	10.4±11.8	1.10±0.81	0.01
Post-menopausia		6.59±6.63	2.06±2.45	0.006

Los datos son promedios ± desviación estandar. El percentil 25 representa un valor de FSH de 3.47 mUI/ml, y el percentil 75 a un valor de 8.52 mUI/ml.

En la pre-menopausia y cuando los niveles de FSH se encuentran en los percentiles 25-75 se observa una significativa elevación de la androstenediona en relación a la testosterona (A/T) (Tabla 7). Los valores promedios más altos de la relación androstenediona/testosterona se observaron en las mujeres pre-menopáusicas con percentil >75 de FSH en Lima (10.4±11.8). En Cerro de Pasco no ocurre esta elevación en ninguno de los grupos estudiados (Tabla 7).

Cuando las mujeres fueron clasificadas como pre-menopáusicas, perimenopáusicas y post-menopáusicas se observa un valor más alto de la FSH en la perimenopausia en la altura que a nivel del mar; la

DHEAS es más baja en la post-menopausia en la altura (Tabla 8).

La DHEA, la androstenediona, la relación DHEAS/DHEA, y la relación A/T se encontraron en niveles más bajos en la altura desde la pre-menopausia, nivelándose en la peri-menopausia y reduciéndose nuevamente en la post-menopausia en la altura. La relación DHEA/A se mantuvo similar en la altura y a nivel del mar, tanto en la pre- peri- como en la post-menopausia. La relación T/E2 en la post-menopausia fue significativamente mayor en la altura que a nivel del mar (Tabla 8).

Tabla 8. Niveles de FSH, y de los andrógenos adrenales en mujeres de Lima y Cerro de Pasco según función ovárica.

Variable	Pre-menopausia		Peri-menopausia		Post-menopausia	
	Lima	C. Pasco	Lima	C. Pasco	Lima	C. Pasco
FSH (mUI/ml)	9.5±8.5	7.9±7.9	18.5±22.1	6.4±3.5*	65.3±16.9	64.4±21.6
DHEAS	118±65	137±113	83±40	105±83	108±29*	57±16
DHEA	1.8±0.7*	1.1±0.7	1.8±2.3	1.4±0.5	1.2±0.3*	0.5±0.3
A	1.6±0.5*	1.0±0.4	1.2±1.1	1.5±0.6	1.1±0.4*	0.5±0.2
Testosterona	53.6±63.4	75.7±68.8	96.8±102	80.0±14.1	28.8±22.3	81.2±106
Estradiol	94.1±50.6	108±65	95.5±151	91.4±94	4.64±8.72	4.26±7.75
DHEAS/DHEA	77±62*	225±260	109±142	81±43	93±26*	152±78
DHEA/A	1.1±0.5	1.3±1.5	3.1±3.4	1.1±0.4	1.2±0.5	1.1±0.7
A/T	7.5±7.8*	1.2±0.7	1.4±1.2	2.5±0.0	4.9±3.6*	1.9±1.3
T/E2	0.7±1.1	1.4±3.7	3.6±0.9	2.7±2.6	27±28*	63±88

Los datos son promedios±desviación estándar, en mujeres de 35 a 55 años de edad. *p<0.05 con respecto a los valores en Cerro de Pasco.

ENVEJECIMIENTO SOMÁTICO

Las variables hormonales, de saturación de oxígeno, y del hematocrito a través de la edad cronológica

tanto en mujeres de Lima como de Cerro de Pasco se presentan en las figuras 1-4 y Tablas 9-12.

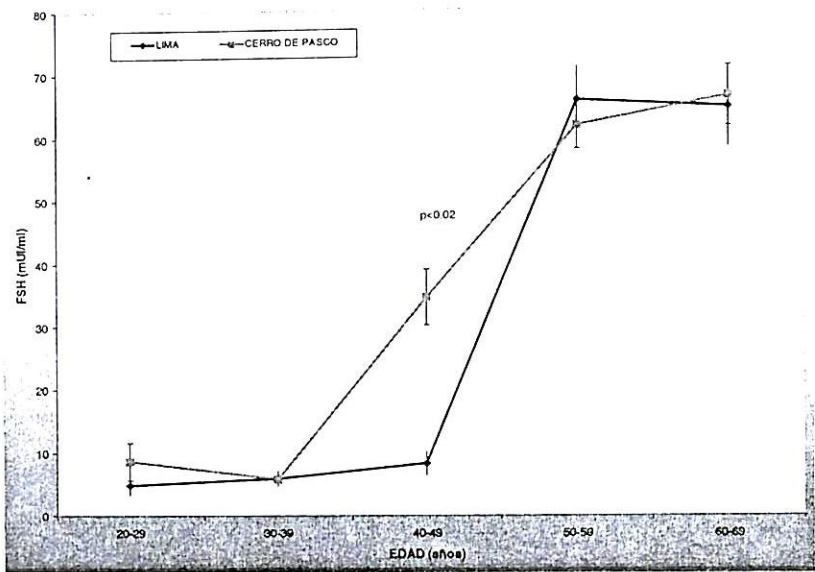


Figura 1. Niveles de FSH en mujeres de Lima y Cerro de Pasco.

Los niveles de FSH se incrementaron de manera gradual de 20 a 49 años en Lima y de 20 a 39 años en Cerro de Pasco. A partir de dichas edades hay un incremento abrupto. Así, de 40 a 49 años se refleja una elevación más temprana de la FSH en las mujeres de la

altura, de tal manera que los niveles de FSH en ese grupo etéreo fueron significativamente mayores en las mujeres de Cerro de Pasco que de Lima. Posteriormente los niveles de FSH se hacen similares a nivel del mar y en la altura (Figura 1).

Tabla 9. Niveles de dehidroepiandrosterona (DHEA) y dehidroepiandrosterona sulfato (DHEAS) en mujeres de nivel del mar y de la altura.

Edad		DHEA (ng/ml)		DHEAS (ug/ml)	
(años)	Lima	C. Pasco		Lima	C. Pasco
20-29	3.06±1.42 (33)	1.83±0.97* (22)		193.4±89.4 (35)	98.8±40.8* (21)
30-39	1.62±0.56 (18)	0.86±0.56* (19)		183.3±79.7 (19)	155.5±98.4 (18)
40-49	1.58±0.78 (23)	1.75±2.09 (18)		103.2±52.9 (24)	72.3±28.1* (19)
50-59	1.16±0.34 (12)	0.54±0.42*(17)		100.4±35.9 (12)	64.6±35.3*(19)
60-70	0.87±0.53 (9)	0.38±0.29* (10)		98.6±39.1 (9)	57.2±36.2*(14)

Los datos son medias ± desviación estándar. El número de sujetos se encuentra entre paréntesis. *p<0.05 con respecto a los valores a nivel del mar.

En la Tabla 9 se presentan los valores de la DHEA y de la DHEAS en función de la edad cronológica en mujeres de Lima y de Cerro de Pasco.

Los niveles más altos de la DHEA sérica, tanto en Lima como en Cerro de Pasco (4340 m), se encontraron entre los 20 y 29 años de edad, y es a partir de entonces que en Lima ocurre una disminución significativa y progresiva en los niveles séricos de la hormona. En Cerro de Pasco se observaron cambios bifásicos; así, hay una disminución de la DHEA a los 30-39 años, y luego una elevación a los 40-49 años. A partir de entonces la caída es lineal. En Lima, a los 60-70 años decae al 35.8% del valor más alto, en tanto que en Cerro de Pasco decayó al 25% del valor máximo.

A los 20 - 39 años, los niveles de DHEA fueron más bajos en la altura que a nivel del mar y se relacionó a una tardía elevación de DHEAS en la altura (20-39 años). En el grupo de 40-49 años, los niveles de DHEA fueron similares a nivel del mar y en la altura ($P=NS$). A partir de los 50 años hubo una caída más rápida de la DHEA, en las mujeres de la altura que en las de nivel del mar. A los 60-70 años, los niveles de DHEA en la altura correspondieron al 46.9% del valor en las mujeres de nivel del mar, para el mismo rango de edad (Tabla 9).

Los niveles más altos de DHEAS sérico se observaron a los 20-29 años en Lima, y a los 30-39 años en Cerro de Pasco. Los niveles de DHEAS a los 30-39 años fueron similares en mujeres de nivel del mar y de la altura. La caída de DHEAS tanto en Lima como en Cerro de Pasco se observan a partir de los 40 años. A partir de

dicha edad, la caída de DHEAS es más rápida en la altura que a nivel del mar. A los 60-70 años, los niveles de DHEAS en la altura corresponden al 56% del valor a nivel del mar, para el mismo rango de edad (Tabla 9).

Tabla 10. Niveles de Androstenediona (ng/ml) en mujeres de nivel del mar y de la altura según edad cronológica.

Edad Años	Androstenediona (ng/ml)		
	Lima	Cerro de Pasco	Significancia
20-29	2.23±0.66	1.81±0.95	NS
30-39	1.74±0.21	1.21±0.44	0.0049
40-49	1.52±0.56	1.05±1.14	NS
50-59	1.32±0.44	0.59±0.49	0.0048
60-70	1.28±0.46	0.35±0.18	0.00001

Los datos son medias±desviación estándar.

A los 20-29 años, los niveles de androstenediona fueron similares en mujeres de Lima y Cerro de Pasco, en tanto que a los 30-39 años, los niveles séricos de la androstenediona fueron significativamente menores en Cerro de Pasco ($P:0.0049$); la diferencia desaparece a los 40-49 años, y se hizo nuevamente evidente a los 50-59 y 60-70 años (Tabla 10). Los promedios más altos de la androstenediona sérica, tanto en Lima como en Cerro de Pasco, se observaron a los 20-29 años. Los valores séricos de la androstenediona a los 60-70 años en la altura representa el 27.34% del valor a nivel del mar para el mismo rango de edad. Entre los 20 y 70 años existió una reducción con la edad en los niveles de A tanto en Lima como en Cerro de Pasco (Tabla 10).

Tabla 11. Niveles de testosterona y estradiol en mujeres de nivel del mar y de la altura.

Edad años	Testosterona (pg/ml)		Estradiol (pg/ml)	
	Lima	C. Pasco**	Lima&	C.Pasco&
20-29	76.6±32.1 (3)	168.8±173.5* (19)	52.7±49.1 (3)	155.9±118.5*(19)
30-39	71.8±48.4 (24)	100.9±87.2* (61)	110.8±69.8 (24)	143.5±120.6 (59)
40-49	67.1±75.8 (7)	81.5±90.4 (49)	86.0±44.3 (7)	54.6±69.8 (48)
50-59	29.2±27.4 (12)	84.4±116.4*(35)	3.9±7.1 (12)	3.4±5.9 (33)
60-70	74.4±111.0 (9)	52.3±57.3 (17)	1.0±0.3 (9)	3.8±6.2 (17)

Los datos son medias±desviación estándar. El número de sujetos se encuentra entre paréntesis. * $p<0.05$ con respecto a los valores a nivel del mar; ** $p<0.02$ con respecto a la edad; & $p<0.0001$ con respecto a la edad.

A nivel del mar, los niveles de testosterona sérica no se modificaron con la edad cronológica, en el período de 20 a 70 años, en tanto que en la altura, su valores se redujeron desde su nivel máximo a los 20-29 años a la tercera parte en el grupo de 60-70 años de edad.

De los 20-39 años y a los 50-59 años, los niveles de testosterona sérica fueron más altos en la altura que a nivel del mar ($p<0.05$). A los 60-70 años, los niveles de testosterona sérica fueron similares en la altura y a nivel del mar. Los niveles de estradiol sérico tanto a

nivel del mar como en la altura disminuyeron significativamente a partir de los 50-59 años en Lima y a partir de los 40-49 años en la altura (Tabla 11).

La relación DHEAS/DHEA sufrió cambios con la edad tanto a nivel del mar como en la altura. A los 30-39 años, 50-59 años y 60-70 años, la relación DHEAS/DHEA fué mayor en la altura que a nivel del mar (Figura 2).

La relación DHEA/A marcador de la enzima β -hidroxiesteroide deshidrogenasa fue similar en mujeres de Lima y Cerro de Pasco, excepto a los 40-49 años donde los valores son mayores en Cerro de Pasco (Figura 3). La relación androstenediona/testosterona fue significativamente mayor en Lima que en Cerro de Pasco. Hay una discreta disminución de la relación A/T con la edad como consecuencia de una mayor transformación de androstenediona a testosterona (Figura 4).

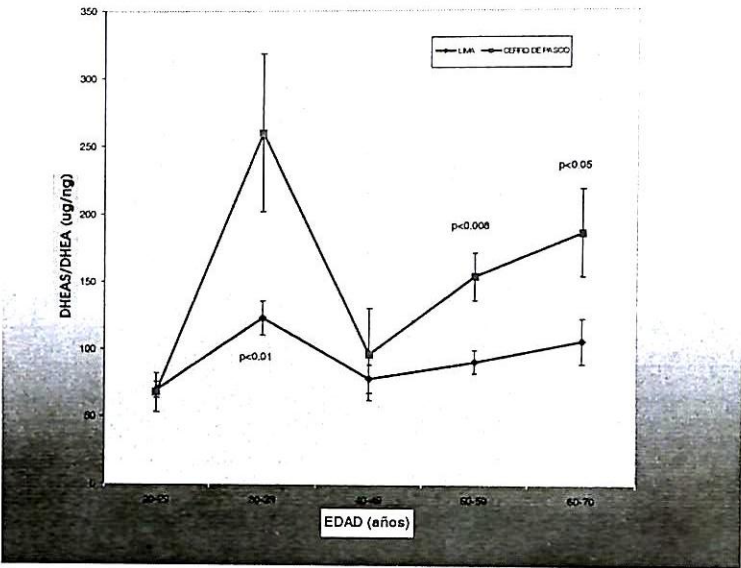


Figura 2. Relación DHEAS/DHEA en mujeres de Lima y Cerro de Pasco según edad cronológica. Los datos son promedios \pm error estándar.

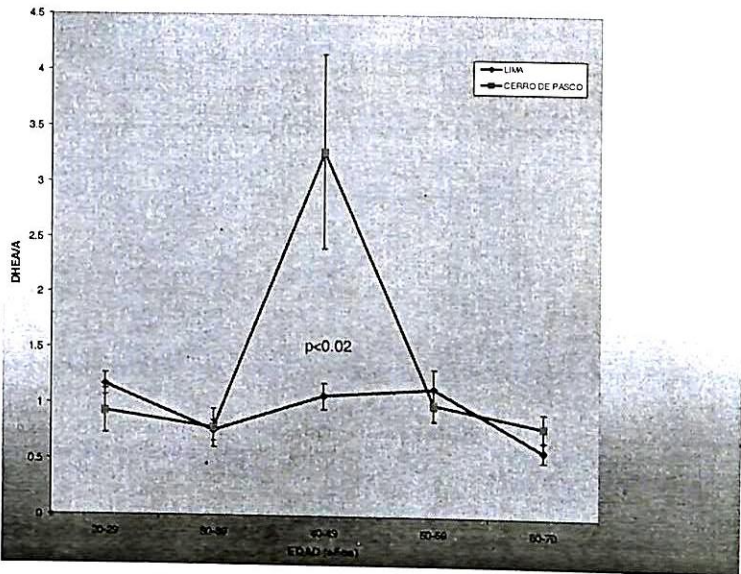


Figura 3. Relación DHEA/A en mujeres de Lima y Cerro de Pasco. Los datos son medias \pm error estándar.

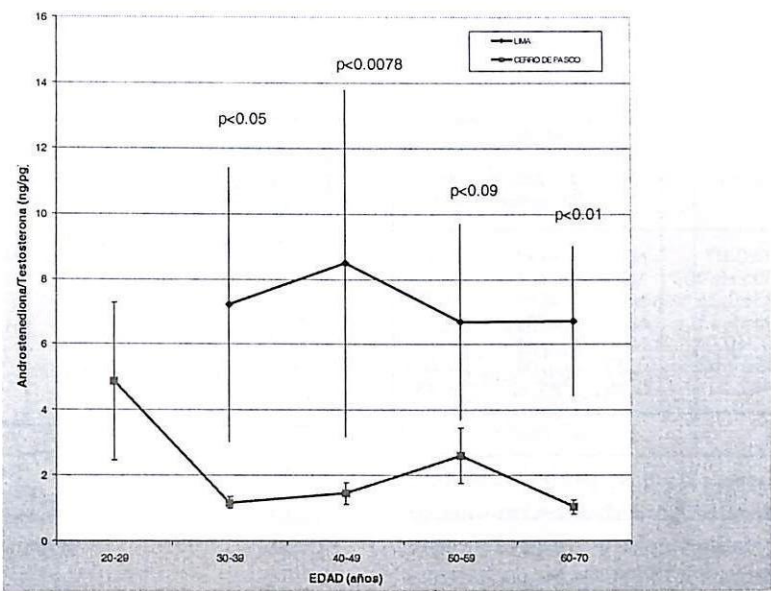


Figura 4. Relación androstenediona/testosterona en mujeres de Lima y Cerro de Pasco. Los datos son promedios±error estándar.

Tabla 12. Relación testosterona/estradiol en suero de mujeres de Lima (150 m) y Cerro de Pasco (4340 m) según edad cronológica.

Edad (años)	Relación Testosterona/Estradiol		Significancia
	Lima*	Cerro de Pasco**	
20-29	2.0±1.0	7.7 ±27.8	NS
30-39	1.0±1.2	1.3 ± 1.8	NS
40-49	1.2±1.7	20.3 ± 46.1	<0.05
50-59	22.4±24.4	67.2 ± 101.1	<0.05
60-70	82.0±123.8	50.2 ± 64.8	NS

Los datos son medias±desviación estándar; *p<0.0034; **p<0.0001 con respecto a la edad.

La relación testosterona/estradiol aumentó con la edad tanto en Lima (p<0.0034) como en Cerro de Pasco (p<0.0001). La relación se incrementó más

tempranamente en la altura (40-49 años) que a nivel del mar (50-59 años). A los 60-70 años no se encontraron diferencias entre Lima y Cerro de Pasco (Tabla 12).

HIPOXEMIA Y ANDRÓGENOS ADRE-NALES

Las mujeres de Cerro de Pasco que presentaron baja SaO₂ (<85%) tuvieron menores niveles de estradiol, DHEA y DHEAS en suero y altos niveles de FSH y de la relación T/E₂ que aquellas con valores de saturación arterial de oxígeno mayores de 90%. Los niveles de androstenediona fueron significativamente mayores en mujeres de Cerro de Pasco con valores de SaO₂>90% que en aquellas con valores menores de 85%. Las relaciones DHEAS/DHEA, DHEA/A, y A/T no se modificaron por efecto de los diferentes niveles de saturación arterial de oxígeno (Tabla 13).

Tabla 13. Niveles hormonales de acuerdo a la saturación arterial de oxígeno en mujeres de Cerro de Pasco.

Hormonas	Saturación arterial de Oxígeno		
	<85% (38)	85-90% (78)	>90% (65)
FSH (mU.I/ml)	48.7±27.9	30.2±32.0*	18.6±26.4*
Testosterona (pg/ml)	73.4±84.2	108.2±121.5	90.9± 99.8
Estradiol (pg/ml)	17.8±47.9	88.7±117.2	136.2±238.7*
T/E2	54.6±87.5	19.7± 53.2*	11.7± 39.1*
DHEA (ng/ml)	0.4±0.3	1.2±1.6*	1.4±1.2*
DHEAS (ug/ml)	55.0±21.5	101.9±79.2a	94.2±49.9*
A (ng/ml)	0.6±0.5	1.1±1.0	1.1±0.7*
DHEAS/DHEA	160±89	167±162	129±142
DHEA/A	0.8±0.5	1.7±2.4	1.3±1.1
A/T	2.4±3.3	1.5±1.3	2.4±4.0

Los datos son medias ± DS. *P<0.01;ap<0.05 con respecto a los valores a <85% saturación arterial de oxígeno. **P<0.05 con respecto a los valores a >90% de saturación de oxígeno del pulso. SaO₂<85% representa al percentil 10 de la SaO₂; 85-90% representa valores entre los percentiles 10 y 50, y SO₂>90% representa valores por encima del percentil 50.

Tabla 14. Regresión lineal múltiple para explicar los niveles de la saturación arterial de oxígeno en mujeres de Cerro de Pasco.

SaO ₂	Beta±EE	P	Intervalo de Confianza al 95%	
Edad cronológica	0.01±0.07	NS	-0.13	0.15
DHEAS/DHEA	-0.005±0.003	NS	-0.01	0.001
DHEA/A	-0.23±0.26	NS	-0.77	0.30
A/Testosterona	-0.05±0.15	NS	-0.35	0.26
T/E ₂	0.001±0.01	NS	-0.02	0.02
FSH	-0.05±0.02	0.03	-0.09	-0.003
Constante	90.4±2.51	0.001	85.36	95.48

Coefficiente de Determinación (R²)=0.26; p<0.03. N=50. beta: Coeficiente de Regresión. DHEAS: Dehidroepiandrosterona sulfato; DHEA: Dehidroepiandrosterona; A: Andros-tenediona. T: Testosterona. E2: Estradiol. FSH: Hormona folículo estimulante.

Cuando se analiza el efecto de la edad, de la menopausia (por altos niveles de FSH), y de los indicadores del metabolismo de andrógenos (DHEAS/DHEA, DHEA/A, A/T, y T/E₂), en mujeres de Cerro de Pasco se observó que la mayor concentración de FSH se asocia a bajos valores de SaO₂ (Tabla 14).

EDAD, ALTITUD Y ANDRÓGENOS ADRENALES

Controlando una serie de variables en el análisis multivariado se encontró que la mayor edad cronológica (p<0.001), el residir en la altura (P<0.05), la menor concentración de androstenediona (P<0.018), la menor relación DHEAS/DHEA, y la mayor SaO2 estuvieron asociados a niveles bajos de DHEAS (Tabla 15).

Tabla 15. Regresión lineal múltiple para explicar los niveles de DHEAS en mujeres de Lima y Cerro de Pasco.

DHEAS	β±EE	P
Altitud de residencia	-2156±1093	0.05
Edad cronológica	-2.13±0.64	0.002
Androstenediona	19.26±7.92	0.018
T/E2	2.09±1.49	NS
DHEAS/DHEA	0.25±0.03	0.0001
A/T	0.88±0.96	NS
SaO2	-23.05±11.29	0.046
Interacción A/T x T/E2	-0.26±0.22	NS
Interacción T/E2 x edad	-0.03±0.02	NS
Interacción altitudXSaO2	21.06±11.03	0.06
Constante	2448±1124	0.03

Coefficiente de determinación (R²)=0.65; p<0.00001. N= 69. β= Coeficiente de regresión. EE= error estándar. Altitud de residencia: 0= Nivel del mar; 1=altura. A/T: androstenediona/ testosterona. SaO2: Saturación arterial de oxígeno.

Tabla 16. Regresión lineal múltiple para explicar los niveles de DHEA en mujeres de Lima y Cerro de Pasco.

DHEA	β±EE	P
Altitud de residencia	7.99±13.24	NS
Edad cronológica	0.01±0.01	NS
Número de hijos	-0.06±0.03	0.06
Androstenediona	0.62±0.11	0.0001
DHEA/A	0.66±0.04	0.0001
A/T	0.004±0.01	NS
SaO2	0.06±0.13	NS
Interacción altitudxSaO2	-0.08±0.13	NS
Constante	-7.24±13.31	NS

Coefficiente de determinación (R²)=0.80; p<0.00001, N= 73. β= Coeficiente de regresión. EE= error estándar. Altitud de residencia: 0= Nivel del mar; 1=altura. A/T: androstenediona/ testosterona. SaO2: Saturación arterial de oxígeno.

El mayor número de hijos, los menores niveles de androstenediona, y la menor relación DHEA/A, y no la altitud de residencia, se asociaron en el modelo multivariado, con bajos valores de DHEA sérico (Tabla 16). La mayor edad cronológica, los menores niveles de DHEA, y la interacción A/T x FSH se asocian a bajos niveles de androstenediona (Tabla 17).

Tabla 17. Regresión lineal múltiple para explicar los niveles de Androstenediona en mujeres de Lima y Cerro de Pasco.

Androstenediona	β±EE	P
Altitud de residencia	-0.33±0.20	0.09
Edad cronológica	-0.03±0.01	0.026
FSH	-0.01±0.004	0.07
Interacción A/T x T/E2	0.002±0.002	NS
Interacción A/T x FSH	0.001±0.0003	0.04
Interacción T/E2 x FSH	0.00004±0.00003	NS
Constante	2.64±0.45	0.0001

Coefficiente de Determinación (R²)=0.40; p<0.00001. N= 69. β= Coeficiente de regresión. EE= error estándar. Altitud de residencia: 0= Nivel del mar; 1=altura. A/T: androstenediona/ testosterona. SaO2: Saturación arterial de oxígeno.

ERITROCITOSIS Y ANDRÓGENOS ADRENALES

En las mujeres de Cerro de Pasco, los niveles de DHEAS, y de estradiol se encontraron significativamente disminuídos en casos de eritrocitosis excesiva. En cambio, los niveles de FSH y de la relación testosterona/estradiol se encontraron significativamente aumentados (Tabla 18). Las relaciones DHEAS/DHEA, DHEA/A y A/T presentaron valores similares en mujeres con hematocrito normal en la altura y en aquellas con eritrocitosis excesiva (Tabla 18).

Envejecimiento somático y la Adrenopausia

Tabla 18. Valores hormonales en mujeres de Cerro de Pasco con hematocrito normal y en mujeres con eritrocitosis excesiva (>55%).)

Hormona	Hto Normal	Eritrocitosis Excesiva	Significancia
DHEAS	98.29±67.54	60.32±22.60	0.03
DHEA	1.23± 1.49	0.75± 0.83	NS
A	1.15± 0.88	0.70± 0.75	NS
Testosterona	98.42±107.4	86.43±106.6	NS
Estradiol	99.8±116.4	32.10±62.3	0.0004
FSH	24.28±29.71	45.14±30.05	0.0001
DHEAS/DHEA	157.8±160.5	147.1±97.7	NS
DHEA/A	1.32± 1.80	0.89± 0.49	NS
A/T	1.93± 2.90	2.06± 3.24	NS
T/E ₂	15.93±48.22	43.43±68.18	0.004

Los datos son medias±desviación estándar. DHEAS/DHEA: Dehidroepiandrosterona sulfato/ dehidroepiandrosterona. DHEA/A: Dehidroepiandrosterona/androstenediona. A/T: androstenediona/testosterona. T/E₂: testosterona/estradiol.

En el análisis multivariado se observa que la mayor edad, los mayores valores de FSH, los menores valores de DHEAS, la mayor relación A/T, la interacción FSH x edad, y la interacción A/T x FSH, aumentan la probabilidad de presentar eritrocitosis excesiva (Tabla 19).

Tabla 19. Regresión logística para la probabilidad de presentar eritrocitosis excesiva en mujeres de la altura.

Eritrocitosis Excesiva	Beta±EE	P
Edad	1134±110	0.0001
FSH	1059±142	0.0001
E ₂	-382±207	0.065
T/E ₂	9.50±29.30	NS
DHEAS	-115±53.86	0.032
Androstenediona	5073±6956	NS
DHEAS/DHEA	5.25±11.11	NS
DHEA/A	1289±1360	NS
A/T	8113±3333	0.01
Interacción FSH x edad	-18.49±3.42	0.0001
Interacción A/T x FSH	-88.45±45.82	0.05

Coefficiente de Determinación (R²)=0.99; p<0.00001 (Significancia del modelo general). N=47. Beta= Coeficiente de regresión. EE= error estándar. P= Significancia estadística de cada variable.

DISCUSIÓN

Durante el proceso del envejecimiento, tres sistemas hormonales presentan disminución importante en sus concentraciones séricas o plasmáticas: (1) los estrógenos, como en el caso de la menopausia; 2) la dehidroepiandrosterona, su sulfato y la androstenediona, como en el caso de la adrenopausia (Birkenhager-Gillesse y col, 1994), y 3) el eje de la hormona del crecimiento/factor de crecimiento similar a insulina, como es el caso de la somatopausia (Lamberts y col, 1997; Semezuk, 1998). La somatopausia estaría asociada a la adrenopausia (Morales y col, 1998), por lo que en el presente estudio se ha analizado la adrenopausia como marcador del envejecimiento).

La presente investigación se ha desarrollado con la finalidad de evaluar la adrenopausia, así como la posible interrelación entre ella y la menopausia, así como la implicancia de la hipoxemia sobre la secreción de los andrógenos adrenales. Esta investigación tiene la virtud de ser el primero en el mundo que estudia el metabolismo de los andrógenos en las mujeres residentes en las grandes alturas, y de intentar asociar los cambios en esta actividad metabólica con el proceso de envejecimiento.

ENVEJECIMIENTO REPRODUCTIVO

Los datos del presente estudio confirman resultados previos de que la edad de menopausia se

presenta a una edad más temprana en la altura que a nivel del mar (Gonzales y Villena, 1997; León-Velarde y col, 1997). En efecto, la menopausia se presenta 1 año 8 meses antes en la altura de Cerro de Pasco que en Lima. La menor edad de menopausia a esta altura sugiere un envejecimiento reproductivo más temprano que a nivel del mar. La presentación más temprana de la menopausia en la altura puede ser debida a una mayor estimulación por la FSH, la que aumentaría el número de folículos reclutados por ciclo. Anteriormente se ha demostrado que los niveles de FSH en suero son más altos en la fase luteal tardía y en la fase folicular temprana durante el ciclo menstrual en la altura (Escudero y col, 1996). En el presente estudio se demuestra que los niveles de FSH son igualmente más altos durante la perimenopausia en la altura, diferencia que desaparece en la postmenopausia.

La perimenopausia constituye una etapa extremadamente compleja (Cutler y Genovese-Stone, 1998). Durante este periodo, algunas mujeres aumentan sus niveles de estrógenos, otras por el contrario muestran una reducción de los mismos, y más aún otras los varían de mes a mes. Muchas mujeres muestran un incremento en los niveles circulantes de andrógenos, mientras que otras muestran deficiencias. Tanto las fuentes ováricas como adrenales de los andrógenos muestran cambios relacionados con la edad (Cutler y Genovese-Stone, 1998). Las diferencias en los niveles de estradiol y testosterona pueden estar dadas por diferencias en la contribución de los andrógenos adrenales. Estas diferencias también se observan en el presente estudio, tanto a nivel del mar como en la altura.

La elevación monotrófica de FSH es el evento centinela endocrino que indica que una mujer se está acercando al fin de su potencial reproductivo. La pérdida rápida de oocitos en la perimenopausia es causada por la elevación de los niveles de FSH en plasma; esta elevación de FSH acelera por lo tanto el agotamiento de la reserva folicular (Nelson y col, 1995; Soules y col, 1998). Los mayores niveles de FSH a los 40-49 años observados en las mujeres de la altura que en las de nivel del mar sugieren una aceleración en el agotamiento de la reserva folicular por un mayor reclutamiento folicular en la altura. Se ha postulado que el aumento en el reclutamiento folicular en la perimenopausia estaría favorecida por la presencia de hipoxia a nivel ovárico (Friedman y col, 1997; 1998), condicionante para la presentación más temprana de la menopausia. Como es sabido, La menopausia temprana es asociada con un patrón de una pérdida más rápida de oocitos (Cramer y col, 1995). En la altura ello se asociaría con la más temprana elevación de FSH.

Se ha demostrado que cuando la calidad de los folículos antrales caen por debajo de un umbral crítico, hay una subsecuente caída en los niveles de inhibina B

resultando en la elevación selectiva de FSH que ocurre a una edad media de 37-38 años (te Velde y col, 1998a).

En varones nativos de la altura se ha demostrado una mayor disminución sérica de inhibina sérica con la edad (Guerra-García y col, 1989). Lo mismo puede estar ocurriendo en las mujeres de la altura.

El por qué disminuye la calidad de los folículos antrales a pesar de niveles altos de FSH es motivo de investigación. La FSH favorece la actividad de la aromatasas que convierte la testosterona en estradiol aumentando con ello la calidad del folículo antral. Cuando la aromatasas disminuye aumenta la relación Testosterona/estradiol y esto favorece la atresia folicular.

Nuestros datos han demostrado que entre 40 y 49 años hay una disminución de la relación DHEAS/DHEA lo que favorece la conversión a DHEA, hay menor valor de la relación androstenediona/testosterona (marcador de una mayor actividad de la 17 beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa) favoreciendo la conversión de androstenediona a testosterona, e igualmente hay un incremento importante de la relación T/estradiol, reduciéndose la conversión de testosterona a estradiol, e incrementando así la biodisponibilidad de la testosterona, sugiriendo que ésta última sería la responsable de la mayor atresia folicular en esta etapa de la vida y que conduciría a una presentación más temprana de la menopausia.

Esto indicaría también que la perimenopausia y por ende la menopausia estarían asociadas a cambios previos en los niveles de los andrógenos adrenales y de sus metabolitos activos: la testosterona y el estradiol.

La falta de diferencia en los niveles de FSH en las mujeres post-menopáusicas de Lima y Cerro de Pasco se debería a que en ambas poblaciones hay ausencia de folículos ováricos. En tanto que los mayores valores de FSH observados en la perimenopausia en la altura que a nivel del mar estarían dados por diferencias en la calidad de los folículos reclutados. Esto es, menor calidad en la altura por la menor relación A/T y mayor relación T/E2 que favorece la atresia folicular y la disminución de la inhibina. Los mayores niveles de FSH aumentan el número de folículos reclutados y por ende el agotamiento de la reserva folicular ocurriría a una edad más temprana.

La transición a la menopausia se asocia con una serie de cambios fisiológicos que pueden tener impacto en la salud de la mujer (Gonzales y col, 1996a). Entre estos se encuentran un mayor riesgo de enfermedades metabólicas y cardiovasculares (Poehlman y Tchernof, 1998). Estos efectos de la menopausia pueden agravarse por efecto de la vida en la altura. Así, las mujeres en la altura, con la menopausia aumenta el

riesgo de eritrocitosis excesiva y con ello el de mal de montaña crónico (León-Velarde y col, 1997).

Los datos del presente estudio demuestran también que la saturación arterial de oxígeno está disminuída y el hematocrito aumentado en las mujeres post-menopáusicas de la altura, confirmando hallazgos previos (León-Velarde y col, 1997;1998). Estos resultados sugieren que las mujeres en la altura de Cerro de Pasco, durante la post-menopausia estarían expuestas a un mayor riesgo de mal de montaña crónico. Es importante por lo tanto conocer los factores asociados a este mayor riesgo.

ENVEJECIMIENTO SOMÁTICO.

En el presente estudio se demuestra igualmente que la adrenopausia o disminución de los andrógenos adrenales, particularmente DHEA y A, ocurre a una edad más temprana en la altura que a nivel del mar, sugiriendo que el envejecimiento somático al igual que el reproductivo ocurre más tempranamente en la altura. Más aún, los tres andrógenos adrenales son 50% menores a los 60-70 años en Cerro de Pasco (4340 m) que a nivel del mar.

Los niveles más altos de la DHEA, tanto en Lima como en Cerro de Pasco (4340 m), se encuentran entre los 20 y 29 años de edad, tal como se ha verificado en la mayoría de estudios (Labrie y col, 1997). A partir de los 30 años empieza una disminución significativa y progresiva en sus niveles séricos, disminuyendo a nivel del mar en un 65% a los 60-69 años, similar a lo reportado en la literatura (Labrie y col, 1997); sin embargo en la altura la concentración sérica de la DHEA se reduce mucho más sugiriendo un mayor proceso de envejecimiento en estas poblaciones, y que el envejecimiento ocurre más tempranamente en la altura.

El encontrar en mujeres residentes de la altura niveles de DHEA y DHEAS a los 60-70 años que son el 50% del valor en las mujeres del mismo rango de edad residentes de nivel del mar sugiere un mayor grado de envejecimiento en las poblaciones de la altura. Ello puede explicar la mayor incidencia de sintomatología de enfermedad en las mujeres mayores de 65 años en la altura que a nivel del mar (Perú, 1997; Gonzales 1998a), y la menor esperanza de vida en la mujer de Cerro de Pasco (4340 m) (ver León-Velarde y Arregui, 1994).

La concentración máxima de la DHEAS ocurre a una edad más tardía en la altura (30-39 años) que a nivel del mar (20-29 años), que se relaciona a la presentación más tardía de la adrenarquia (Gómez y col, 1993) y de la pubertad (Gonzales y col, 1996) que ocurren tanto en las mujeres como en varones nativos de la altura.

El que de 40-49 años de edad los niveles de DHEA son similares a nivel del mar y en la altura, en

tanto que los de DHEAS son menores en la altura sugieren que las diferencias etáreas en los niveles de DHEA y DHEAS antes y después de estas edades se deben a diferencias en el metabolismo de estas hormonas; ésto es, a diferencias en las actividades de las enzimas respectivas.

Uno de los mecanismos de la adrenarquia es la disminución de la actividad de la enzima 3-beta hidroxisteroide deshidrogenasa y de la 21 hidroxilasa (CYP21), inhibiendo la conversión de DHEA a androstenediona y de DHEA a cortisol, favoreciendo de esta manera la síntesis y secreción de DHEA (Gell y col, 1998). La actividad de la 3 beta hidroxisteroide deshidrogenasa continúa disminuyendo en la zona reticular de la corteza adrenal del adulto (Gell y col, 1998), sin embargo no se conoce su comportamiento en la senectud. Nuestro estudio demuestra que la actividad de la 3 beta hidroxisteroide deshidrogenasa, medida por la relación DHEA/A no se modifica con la senectud sugiriendo, que a diferencia de la adrenarquia, la adrenopausia no se explica por cambios en la actividad de esta enzima.

En la altura, la relación DHEAS/DHEA a los 30-39 años de edad es más alta en la altura que a nivel del mar. Ello puede explicar porque el pico de DHEAS se presenta a los 30-39 años en la altura a diferencia de los 20-29 años en que se presenta a nivel del mar; igualmente, esta mayor concentración de DHEAS a los 30-39 años en la altura ocurriría a expensas de una disminución en la concentración de DHEA. A los 40-49 años, la mayor relación DHEA/A en la altura sugiere una menor actividad de la 3 beta hidroxisteroide deshidrogenasa, en esa etapa de la vida, con la consiguiente disminución de la conversión a androstenediona.

Al parecer estos cambios buscarían reducir en la altura el sustrato para testosterona, puesto la alta capacidad de conversión de androstenediona a testosterona observada a cualquier edad, y la menor conversión de testosterona a estradiol registrada a partir de los 40 años en la altura.

La disminución en los niveles circulantes de los andrógenos adrenales parece deberse a una disminución con la edad en la masa de la zona reticularis de la corteza adrenal, donde se sintetizan estos esteroides (Parker y col,1997); igualmente con la edad se demuestra un incremento relativo de las zonas glomerulosa y fascicular que producen aldosterona y cortisol respectivamente (Parker y col, 1997). Sin embargo, estudios en cultivos in vitro de adrenales de humanos de ambos sexos de diferentes edades demuestran que la secreción diferencial de andrógenos adrenales y cortisol con la edad se deben más a factores extra-adrenales que a factores intra-adrenales (Fearon y col, 1998).

Las diferencias en los niveles de andrógenos adrenales entre altura y nivel del mar parecen estar dadas por diferencias en el metabolismo de estos esteroides, probablemente a través de un efecto de la hipoxia sobre la actividad enzimática.

En efecto, la relación DHEAS/DHEA está incrementada en la altura en tanto que la relación A/T está notablemente disminuída, y la de testosterona/estradiol aumentada lo que favorece una mayor bioactividad de testosterona como ya ha sido sugerido anteriormente (Gonzales, 1998). Si esta mayor bioactividad de testosterona favorece o no la adaptación en la altura, es motivo de investigación de nuestro Instituto.

La secreción de cortisol después de un estímulo aumenta con el envejecimiento, mientras que la secreción de DHEA disminuye (Svec, 1997). Al parecer la DHEA mantiene la homeostasis del cortisol, sirviendo como un antagonista del mismo (Hampl y Starka, 1998). De esta manera la DHEA puede bloquear el desarrollo de diversos procesos patológicos potenciados por una prolongada hiperactividad del cortisol. La mayoría de las enfermedades que se asocian al envejecimiento, son igualmente enfermedades potenciadas por el cortisol (Hechter y col, 1997).

La disminución de los andrógenos adrenales con el envejecimiento favorecería la aparición de estas enfermedades. Villena (1994) ha demostrado en varones que la respuesta del cortisol a 0.25 mg endovenoso de ACTH es significativamente mayor en ancianos varones (70-74 años) de la altura de Cusco (3400 m) que de nivel del mar.

Los sujetos mayores de 90 años que se mantienen en actividad física diaria presentan mayores niveles de DHEAS sérico que aquellos de la misma edad, y que tienen escasa actividad física diaria (Ravaglia y col, 1996), lo cual sugiere un papel para la DHEAS en el mantenimiento de un envejecimiento satisfactorio o con bienestar. Por ello se ha sugerido que la suplementación de la disminución gradual fisiológica de la DHEAS durante el proceso de envejecimiento puede retardar los eventos biológicos que acompañan a éste. Esto puede resultar en una mejoría del estado de salud general, y el transcurrir la etapa de adulto mayor de manera más independiente y libre de excesivos cuidados como ocurre en la actualidad, con las personas de mayor edad (Feher, 1996; Khorram, 1996).

Los niveles bajos de DHEA, tanto en humanos como en animales, se asocian con la aparición de problemas propios del envejecimiento como, la inmunosenectud, aumento de la mortalidad, aumento en la incidencia de varios tipos de cáncer, pérdida del sueño, menor sentimiento de bienestar, y osteoporosis (Watson

y col, 1996). El reemplazo con DHEA en ratones viejos normaliza la inmunosenectud, sugiriendo que esta hormona puede jugar un papel en la regulación del sistema inmune y del envejecimiento (Watson y col, 1996); la relación inversa entre los niveles circulantes de interleucina 6 y DHEA con la edad en humanos apoya esta hipótesis (James y col, 1997).

Recientemente se ha demostrado la presencia de receptores para andrógenos en las células óseas tanto en varones como en mujeres. Estos andrógenos adrenales y gonadales directamente regulan varios aspectos del linaje de células osteoblásticas, como la proliferación, diferenciación, mineralización, y expresión de genes (Hofbauer y Khosla, 1999).

Controlando una serie de variables confusoras, se ha encontrado que los niveles séricos de DHEAS presentan una relación inversa con la enfermedad cardíaca; ésto es, sujetos con niveles bajos de DHEAS reportan con mayor frecuencia enfermedad cardíaca (Feldman y col, 1998). Los niveles de DHEAS correlacionan positivamente con los niveles de la lipoproteína de alta densidad (HDL) y negativamente con los niveles de la lipoproteína de baja densidad (LDL) (Okamoto, 1998). Estudios de factores de riesgo para enfermedad cardiovascular como el hábito de fumar, alcohol, presión arterial alta, demuestran una relación directa con los niveles de DHEA y DHEAS (Johannes y col, 1999). Estos datos pueden sugerir que en presencia de factores de riesgo para enfermedad cardiovascular el organismo responde con un aumento en los niveles de DHEA y DHEAS tratando de contrarrestar el efecto adverso de los factores de riesgo.

HIPOXEMIA Y ANDRÓGENOS ADRENALES

La secuencia de envejecimiento general en tejidos de los seres humanos sanos sería: daño celular del endotelio capilar-arterioesclerosis- disminución del flujo sanguíneo- disfunción metabólica- daño tisular secundario. El oxígeno molecular es un sustrato obligatorio para la síntesis sucesiva de 17- α -hidroxipregnenolona y dehidroepiandrosterona (DHEA) por la citocromo P450c 17 en la zona reticular de la corteza adrenal. La arterioesclerosis disminuye el flujo sanguíneo produciendo un déficit de oxígeno y de glucosa, con lo que se reduce la síntesis de DHEA, y también ocurriría una disminución en las células productoras de DHEA (Roberts, 1999). La hipoxia tisular en los nativos de la altura podría predisponer a una menor oxigenación y menor sustrato para la producción de la DHEA.

Se ha pretendido estudiar el efecto de la hipoxemia sobre la secreción de andrógenos adrenales,

analizando la asociación de los diferentes niveles de SaO_2 en mujeres de Cerro de Pasco con los niveles de los andrógenos adrenales. Nuestro estudio demuestra que las mujeres de Cerro de Pasco con saturación arterial de oxígeno menor de 85% presentan mayores niveles de FSH, menores niveles de estradiol, mayores de la relación testosterona/estradiol, menores concentraciones de DHEA, DHEAS y Androstenediona, y mayores hematocrito e Índice de Masa Corporal que las mujeres con saturación arterial de oxígeno mayor de 90% y que son residentes de la misma zona de altura.

El análisis multivariado realizado en las mujeres de la altura demostró que ningún andrógeno adrenal se asociaba de manera significativa con la saturación arterial de oxígeno, y que la menopausia definida por niveles elevados de FSH era la única variable asociada a una menor saturación arterial de oxígeno. Cuando se evalúa el efecto de la SaO_2 sobre los andrógenos adrenales, tampoco se encontró asociación importante excepto para DHEAS en la altura, donde menores valores de SaO_2 se asocian a menores valores de DHEAS.

ANDRÓGENOS ADRENALES Y ERI- TROCITOSIS EXCESIVA

El hematocrito aumenta marcadamente con la edad y también como efecto de la menopausia. La eritrocitosis excesiva definida en mujeres como hematocrito mayor de 55% en Cerro de Pasco (4340 m) (León Velarde y col, 1997) es un signo cardinal del mal de montaña crónico (León-Velarde y col, 1998).

La ovariectomía disminuye la respuesta ventilatoria a la hipoxia (Tatsumi y col, 1997), y el tratamiento de las mujeres post-menopáusicas con estradiol mejora dicha respuesta ventilatoria (Cistulli y col, 1994).

En ratas, las hormonas sexuales femeninas suprimen tanto la respuesta policitémica como la cardiopulmonar in vivo durante la exposición crónica a la hipoxia (Ou y col, 1994). Por el contrario, la testosterona es una hormona que inhibe la ventilación y que estimula la eritropoyesis (Beall y col, 1992, Kouchiyama y col, 1989, Matsumoto y col, 1985, Moore y col, 1998).

La testosterona aumenta la producción de eritropoyetina directamente y a través de una sensibilización de la médula ósea para producir más precursores de eritrocitos (Fried, 1995; Moriyama y Fisher, 1975).

El estradiol, en cambio, limita la producción de eritropoyetina y de glóbulos rojos (Peschle y col, 1973). Lo anterior sugiere que el E_2 y la T tienen efectos antagónicos tanto en la ventilación como en la eritropoyesis.

Por lo tanto, una predominancia de T sobre E_2 como ocurre en las mujeres post-menopáusicas, puede resultar en una menor ventilación y una mayor eritropoyesis. En efecto, en el presente estudio, las mujeres post-menopáusicas en la altura tuvieron una menor saturación arterial de oxígeno, y un mayor nivel de hematocrito que las mujeres pre-menopáusicas de la misma altura.

Esta mayor relación T/E_2 observada en el presente estudio a partir de los 40 años no es exclusiva de las mujeres que viven en la altura, pues también se la ha observado en varones (Gonzales, 1998). En el presente estudio se ha demostrado que los niveles de testosterona sérica fueron también mayores en las mujeres de la altura que de nivel del mar. Asimismo, se ha demostrado que como consecuencia de la abrupta disminución en los niveles de E_2 sérico por efecto de la menopausia, la relación T/E_2 aumenta significativamente.

Estos datos sugieren que las mujeres en la altura estarían protegidas contra el riesgo de mal de montaña crónico (MMC) mientras ellas se encuentren menstruando de manera regular, y tengan niveles bajos de la relación testosterona/estradiol, y altos de la relación A/T . Posteriormente, en la menopausia, el riesgo de MMC aumenta dramáticamente (León-Velarde y col, 1997). Uno de los componentes del MMC es la eritrocitosis excesiva (León-Velarde y col, 1997). El análisis de regresión logística demuestra que la probabilidad de eritrocitosis excesiva en la altura aumenta cuando los valores de DHEA se encuentran disminuídos. Estos datos revelarían para las poblaciones de la altura, en este caso femenina, una asociación entre la adrenopausia, la menopausia y la eritrocitosis excesiva, uno de los signos cardinales del mal de montaña crónico.

El 50% de la testosterona circulante en la post-menopausia procede de la conversión de la androstenediona a testosterona por acción de la 17 beta hidroxisteroide deshidrogenasa. La menor relación androstenediona/testosterona en las mujeres de la altura, sugiere una mayor conversión de androstenediona a testosterona por acción de la 17 beta hidroxisteroide deshidrogenasa, lo que explica la mayor concentración de testosterona observada en este estudio en las mujeres de Cerro de Pasco.

La androstenediona es producida a partir de la DHEA en la zona reticular de la corteza adrenal por acción

de la enzima 3 beta hidroxisteroide deshidrogenasa. En mujeres, se ha encontrado que la DHEAS correlaciona con la testosterona, testosterona libre y androstenediona; y que la androstenediona a su vez correlaciona significativamente con testosterona y testosterona libre (Phillips, 1996).

Los estrógenos son también sintetizados de manera intracrina en tejidos periféricos a partir de los andrógenos adrenales; 75% antes de la menopausia y 100% después de la menopausia (Labrie y col, 1998). La reducción marcada en la formación de la DHEAS por las adrenales con la edad, especialmente antes de los cincuenta años, resulta pues en una dramática caída en la formación de esteroides sexuales activos en tejidos periféricos, una situación que se piensa estaría asociada con una serie de eventos patológicos tales como osteoporosis, pérdida de masa muscular, cáncer y otras enfermedades (Labrie y col, 1998).

La administración de la DHEAS durante doce meses en mujeres post-menopáusicas aumenta la densidad ósea mineral, y aumenta la osteocalcina plasmática, un marcador de la formación ósea, mientras que hay una disminución en la resorción ósea que se refleja en una disminución en la excreción urinaria de hidroxiprolina (Labrie y col, 1998).

ASOCIACIÓN ENTRE ENVEJECIMIENTO REPRODUCTIVO Y SOMÁTICO

Se ha asociado la edad de menopausia (envejecimiento reproductivo) con el envejecimiento somático (Kirkwood, 1998; Dorland y col, 1998). La disminución de los andrógenos adrenales con la edad no parece ser debido al hipoestrogenismo de la menopausia pues el reemplazo con estradiol en mujeres postmenopáusicas no restauran los niveles de la DHEA, la DHEAS ni la androstenediona (Slayden y col, 1998). Meldrum y col (1981) han demostrado igualmente que la DHEAS disminuye linealmente con la edad pero no es específicamente afectado por la menopausia.

Esto implicaría de que el envejecimiento reproductivo (ovárico) no precede al envejecimiento somático, pero se podría postular, en cambio de que la adrenopausia precedería al envejecimiento reproductivo. Esta suposición tiene asidero en el hecho de que los andrógenos adrenales se asocian a procesos reproductivos; así, la edad en que se presenta la adrenarquía o primera elevación de los andrógenos adrenales, que ocurre entre los 6 y 8 años de edad, se asocia directamente a la edad en que se presenta la menarquía (Gómez y col, 1993). Así, en poblaciones

donde las niñas empiezan la adrenarquía a una edad más tardía, también inician sus menstruaciones a una edad más tardía. Esto podría implicar que la disminución de los andrógenos adrenales con la edad puede marcar el inicio tanto del envejecimiento reproductivo como del somático.

La presentación de la menopausia a una edad más temprana en la altura puede ser indicativa de que el envejecimiento se presenta también a una menor edad que a nivel del mar. Los datos del presente estudio demuestran que la disminución en los niveles de andrógenos adrenales precede a la perimenopausia. Igualmente, con la perimenopausia disminuye la relación A/T en Lima y aumenta la relación T/E₂ en Lima y Cerro de Pasco. Ello favorecería la atresia folicular, el aumento de la FSH, el mayor reclutamiento folicular y con ello su agotamiento y extinción y por ende la aparición de la menopausia.

La teoría somática sobre la evolución de los estados de envejecimiento establece que para lograr la longevidad se requiere invertir más en el mantenimiento somático lo cual reduce los recursos disponibles para la reproducción. Estudios en base a datos históricos demuestran que en mujeres mayores de 60 años, la longevidad es mayor cuando el número de hijos es menor (Westendorp y Kirkwood, 1998). Por el contrario, la menopausia natural temprana se asociaría con una menor longevidad y una mayor tasa de mortalidad (Snowdon y col, 1989; Snowdon, 1990). Las mujeres de las grandes alturas en los Andes centrales tienen un mayor número de hijos (Gonzales y col, 1997), una más temprana edad de menopausia, mayor sintomatología de enfermedad en la senectud (Perú, 1997) y una menor esperanza de vida que las de nivel del mar (ver León-Velarde y Arregui, 1994); lo cual podría asociarse con lo expresado en la teoría somática del envejecimiento.

De acuerdo a lo que se observa en la Tabla 16, las mujeres que tienen niveles bajos de DHEA tienen un mayor número de hijos, lo cual podría reforzar la hipótesis de una asociación inversa entre adrenopausia y reproducción. La demostración que las mujeres nativas de la altura tienen una mayor capacidad fértil que la mujer del nivel del mar (Gonzales y col, 1997) favorece la hipótesis de una menor longevidad en la altura que a nivel del mar. Esto es, la mujer en la altura ha desarrollado un organismo que favorece la reproducción a expensas de una menor longevidad; sin embargo es prematuro establecer conclusiones en este sentido pues se requieren de estudios de mayor envergadura, controlando una serie de variables conductuales, socioculturales, y socioeconómicas.

ANDRÓGENOS ADRENALES Y BIENESTAR FÍSICO Y MENTAL

La DHEA es también metabolizada en el cerebro, en neuronas y astrocitos y tienen la capacidad para convertirse en testosterona y estradiol en el cerebro (Zwain y Yen, 1999; Yen y Laughlin, 1998). La DHEA tiene un efecto protector contra la destrucción neuronal. La enfermedad de Alzheimer, desorden neurodegenerativo que conduce a un daño cognitivo (amnesia, afasia, apraxia y agnosia), es una enfermedad que está relacionada al envejecimiento, y su prevalencia está en aumento (Delacourte, 1998).

La disminución en los niveles de DHEA con la edad parece asociarse también a estos fenómenos cerebrales degenerativos como la Enfermedad de Alzheimer (Ramuson y col, 1998).

Alarcón y col (1993) han demostrado que las praxias ideomotoras disminuyen en los ancianos de 80 a más años en Cusco (3400 m), pero no en Lima; igualmente los puntajes para somatognosia y gnosis espacial son menores en la altura que a nivel del mar. Estos marcadores son indicadores tempranos de la presentación de la Enfermedad de Alzheimer (Lezak, 1983; Willis y col, 1998; Kokmen y col, 1998). Las apraxias ideomotoras son signos de la Enfermedad de Alzheimer (Dobigny-Roman y col, 1998; Forster, 1999) y se asocian con daño leve en la corteza del cíngulo anterior (Giannakopoulos y col, 1998).

Toda la información anterior sugiere un papel de los andrógenos adrenales en el proceso de evitar el envejecimiento, de tal manera que se le considera como la "hormona de la eterna juventud" o "la fuente de la juventud" (Keppel Hesselink, 1997; Hampl y Starka, 1998); su disminución como ocurre con la edad estaría asociada al envejecimiento. Lo que llama la atención es como se asocian los niveles de los andrógenos adrenales con la juventud, toda vez que éstos no actúan en receptores intracelulares como lo hacen otros esteroides, y no se ha demostrado una acción a nivel periférico (Hampl, Starka, 1998). Sin embargo estudios recientes han demostrado receptores de membrana para DHEA en el cerebro, donde la hormona actuaría como neuroesteroide (Herbert, 1998; Zwain y Yen, 1999).

El aumento en los niveles de cortisol, o el estrés social o físico tienen efectos deletéreos sobre la función del hipocampo, una área envuelta en la memoria (Herbert, 1998). La DHEA tendría efectos protectores contra la acción neurotóxica del cortisol (Herbert, 1998). Se ha observado una relación directa entre la concentración de DHEA en sangre y en el líquido céfalo raquídeo (LCR); así con la senectud se encuentran niveles disminuidos de DHEA en sangre y en el LCR (Herbert, 1998). En la

depresión (Herbert, 1998) y en la disfunción cognitiva del envejecimiento (Kalmijn y col, 1998) se encuentran niveles altos de cortisol y bajos de DHEA. Es probable que la acción de la DHEA contra el envejecimiento podría partir de una acción a nivel cerebral.

La DHEA también se ha asociado con el síndrome de fatiga crónica; así sujetos con este síndrome tiene una respuesta disminuida de DHEA a la inyección intravenosa de ACTH (De Becker y col, 1999).

La DHEAS se incrementa significativamente en mujeres post-menopáusicas sometidas a un estrés quirúrgico (Batinos y col, 1999). Esta secreción parece ser independiente del eje CRH-ACTH, y es de particular importancia en la respuesta biológica a la cirugía.

Se ha observado igualmente una relación inversa entre los niveles de DHEAS y el número de medicamentos tomados por hombres y mujeres mayores de 65 años (Berr y col, 1996).

En resumen, todos estos resultados demuestran la importancia de los andrógenos adrenales durante el proceso de maduración y de envejecimiento. Sus niveles hormonales llegan a su máximo en la década de 20-29 años, y luego declina con la edad para llegar a niveles muy bajos después de los 50 años. La más temprana disminución de los andrógenos adrenales en las mujeres de la altura sugiere la posibilidad de un envejecimiento más temprano. La eritrocitosis excesiva un factor importante en la etiopatogenia del mal de montaña crónico (León-Velarde, Rivera y Monge, 1998) se asocia a bajos niveles de los andrógenos adrenales, lo que favorecería la mayor prevalencia de sintomatología de enfermedad y la menor longevidad.

Si la disminución en los niveles de andrógenos adrenales con la edad define el envejecimiento (Berr y col, 1996; Birkenhager-Gillesse y col, 1994; Hampl y Starka, 1998; James y col, 1997; Ravaglia y col, 1996; Roberts, 1999), nuestros resultados aportarían evidencia de que el envejecimiento se inicia a más temprana edad en la altura que a nivel del mar.

Si los niveles de andrógenos adrenales se asocia al bienestar de las personas, el hecho de que para un mismo rango de edad (60-70 años), los niveles de andrógenos adrenales en mujeres nativas de la altura sean la mitad de los valores a nivel del mar sugiere un menor bienestar en las mujeres mayores de 60 años nativas de la altura, y por ende más propensas a las enfermedades y a morir a una edad más temprana que a nivel del mar, como así ocurre.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen a Javier García, y a Rosario Tapia por su apoyo en el trabajo de campo. Este

estudio fue financiado en parte por el Programa de Reproducción Humana de la Organización Mundial de la Salud, por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONCYTEC) del Perú, y por el Instituto de Investigaciones de la Altura de la Universidad Peruana Cayetano Heredia.

REFERENCIAS

- Alarcón I, Gazzolo D, Gonzales GF. Aspectos psicológicos del anciano que reside a nivel del mar y en la altura. *Acta Andina* 1993; 2:201-212.
- Batrinis ML, Panitsa-Fafli C, Koutsoumanis C, Vourlioti T, Koutsilieris M. Surgical stress induces a marked and sustained increase of adrenal androgen secretion in postmenopausal women. *In Vivo* 1999; 13:147-150.
- Beall C.M., Worthman, CM, Stalling J, Strohl KP, Brittenham GM, Barragan M. Salivary testosterone concentration of Aymara men native to 3600 m. *Ann. Hum Biol.* 19:67-78, 1992.
- Berr C, Lafont S, Debuire B, Dartigues J-F, Baulieu EE. Relationship of dehydroepiandrosterone sulfate in the elderly with functional, psychological, and mental status, and short-term mortality: A French Community-Based Study. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1996; 93:13410-13415.
- Birkenhager-Gillesse EG, Derksen J, Lagaay AM. Dehydroepiandrosterone sulphate (DHEAS) in the oldest old, aged 85 and over. *Ann NY Acad Sci* 1994; 719:543-52.
- Bowles JT. The evolution of aging: a new approach to an old problem of biology. *Med Hypotheses* 1998; 51:179-221.
- Cistulli P.A., Barnes DJ, Grunstein RR, Sullivan CE. Effect of short-term hormone replacement in the treatment of obstructive sleep apnoea in postmenopausal women. *Thorax* 4:699-702, 1994.
- Corpas E, Harman SM, Blackman MR. Human growth hormone and human aging. *Endocrine Rev.* 1993; 14:20-39.
- Cramer DW, Xu H, Harlow BL. Does "incessant" ovulation increase risk for early menopause? *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172:568-573.
- Cutler WB, Genovese-Stone E. Wellness in women 91 after 40 years of age: the role of sex hormones and pheromones. *Dis. Mon.* 1998; 44:421-546.
- De Becker P, De Meirleir K, Joos E, Campine I, Van Steenberge E, Smits J, Velkeniers B. Dehydroepiandrosterone (DHEA) response to i.v. ACTH in patients with chronic fatigue syndrome. *Horm. Metab. Res* 1999; 31:18-21.
- Delacourte A. Diagnosis of Alzheimer's disease. *Ann Biol Clin (Paris)* 1998; 56:133-142.
- Dobigny-Roman N, Dieudonne-Moinet B, Tortrat D, Verny M, Forette B. Ideomotor apraxia test: a new test of imitation of gestures for elderly people. *Eur J Neurol* 1998; 5:571-578.
- Dorland M, van Kooij RJ, te Velde ER. General ageing and ovarian ageing. *Maturitas* 1998; 30:113-118.
- ENDES. 1997. Perú. Encuesta Demográfica y de Salud Familiar. 1996. Perú: INEI. 266 pp.
- Escudero F, Gonzales GF, Goñez C. Hormone profile during the menstrual cycle at high altitude. *Int. J. Gynecol. Obstet.* 1996; 55:49-58.
- Fearon U, Clarke D, McKenna TJ, Cunningham SK. Intra-adrenal factors are not involved in the differential control of cortisol and adrenal androgens in human adrenals. *Eur. J. Endocrinol.* 1998; 138:567-73.
- Feher T. Clinical value of dehydroepiandrosterone and its sulfate ester. *Orv. Hetil* 1996; 137:2029-34.
- Feldman HA, Johannes CB, McKinlay JB, Longcope C. Low dehydroepiandrosterone sulfate and heart disease in middle-aged men: cross-sectional results from the Massachusetts Male Aging Study. *Ann. Epidemiol.* 1998; 8:217-28.
- Folkman J. Seminars in medicine of the Beth Israel Hospital, Boston: clinical applications of research on angiogenesis. *N. Engl. J. Med.* 1995; 333:1757-1763.
- Forster E. Neuropsychological aspects of dementia diagnosis. *Ther. Umsch* 1999; 56:83-7.
- Fried W. Erythropoietin. *Ann. Rev. Nutr.* 15:353-377, 1995.
- Friedman CI, Arbogast L, Danforth DR, Alak BM, Herbosa-Encarnación C, Seifer DB. Follicular fluid vascular endothelial growth factor concentrations are elevated in women of advanced reproductive age undergoing ovulation induction. *Fertil. Steril.* 1997; 68:607-612.
- Friedman CI, Seifer DB, Kennard EA, Arbogast L, Alak B, Danforth DR. Elevated level of follicular fluid vascular endothelial growth factor is a marker

- of diminished pregnancy potential. *Fertil. Steril.* 1998; 70: 836-839.
25. Gell JS, Carr BR, Sasano H, Atkins B, Margraf L, Mason JI, Rainey WE. Adrenarche results from development of a 3beta-hydroxysteroid dehydrogenase-deficient adrenal reticularis. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:3695-701.
26. Genazzani AR, Petraglia F, Bernardi F, Casarosa E, Salvestroni C, Tonetti A, Nappi RE, Luisi S, Palumbo M, Purdy RH, Luisi M. Circulating levels of allopregnanolone in humans: gender, age, and endocrine influences. *J. Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:2099-103.
27. Giannakopoulos P, Duc M, Gold G, Hof PR, Michel JP, Bouras C. Pathologic correlates of apraxia in Alzheimer disease. *Arch. Neurol.* 1998; 55:689-95.
28. Gonzales G.F. Endocrine testicular function and adaptation to high altitude. *Newsletter Int. Soc. Mountain Med.* 8: 5-7, 1998.
29. Gonzales, G.F. Demographic, reproductive, morbidity and mortality patterns at high altitude. In: *Progress in Mountain Medicine at high altitude.* (H. Ohno., T. Kobayashi, S. Masuyama, M. Nakashima, Eds). Tokorosawa: Japanese Society of Mountain Medicine, 1998a: 174-179
30. Gonzales, G.F., Villena A. Age at menopause in Central Andean Peruvian women. *Menopause.* 4:32-38, 1997.
31. Gonzales, G.F., Villena A, Ubilluz M. Age at menarche in Peruvian girls at sea level and at high altitude: Effect of ethnic background and socioeconomic status. *Am. J. Human Biol.* 8:457-464, 1996.
32. Gonzales GF, Góñez C, Villena A (1995) Serum lipid and lipoprotein levels in post-menopausal women: Short Course effect of Caigua (*Cyclantera pedata*). *Menopause* 95:219-224.
33. Gonzales G.F., Guerra-García R, Kaneku L. Serum testosterone levels and adaptation to high altitude. In: *Progress in Mountain Medicine at high altitude.* (H. Ohno., T. Kobayashi, S. Masuyama, M. Nakashima, Eds). Tokorosawa: Japanese Society of Mountain Medicine, 1998: 138-142.
34. Gonzales GF, Villena AE, de la Cruz D. Age of natural menopause among women in Lima City, Perú. *Inst J Obstetrics and Gynecology.* 1997; 57:69-72.
35. Gonzales GF., Kaneku L., Coyotupa J., Guerra-García R. Disminuída secreción de hormona del crecimiento en hombres nativos de Huancayo (3280 m). IX Congreso Panamericano de Endocrinología. Quito-Ecuador, 1978. Res. 81.
36. Gonzales GF, Villena AE, Escudero F, Coyotupa J. Vida Reproductiva en los andes: el ciclo reproductivo femenino. *Estudios fisiológicos, epidemiológicos y demográficos.* *Acta Andina.* 1997; 6:11-44.
37. Góñez C, Villena A, Gonzales GF. Serum adrenal androgens up to adrenarche in Peruvian children living at sea level and at high altitude. *J. Endocrinology* 1993; 136:517-523.
38. Guerra-García R., Franco J., Gonzales GF (1989) Serum inhibin is inversely correlated with serum FSH levels in adult men. *Archives of Andrology* 22: 35-40.
39. Hampl R, Starka L. Dehydroepiandrosterone, "the youth hormone", in the light of recent findings. *Cas Lek Cesk* 1998; 137:8-12.
40. Hechter O, Grossman A, Chatterton RT Jr. Relationship of dehydroepiandrosterone and cortisol in disease. *Med Hypotheses* 1997; 49:85-
41. Herbert J. Neurosteroids, brain damage, and mental illness. *Exp. Gerontol.* 1998; 33:713-27.
42. Hofbauer LC, Khosla S. Androgen effects on bone metabolism: recent progress and controversies. *Eur. J. Endocrinol.* 1999; 140:271-286.
43. James K, Premchand N, Skibinska A, Skibinski G, Nicol M, Mason JI. IL-6, DHEA and the ageing process. *Mech Ageing Dev.* 1997; 93:15-24.
44. Johannes CB, Stellato RK, Feldman HA, Longcope C, McKinlay JB. Relation of dehydroepiandrosterone and dehydroepiandrosterone sulfate with cardiovascular disease risk factors in women: longitudinal results from the Massachusetts Women's Health Study. *J Clin Epidemiol.* 1999; 52:95-103.
45. Kalmijn S, Launer LJ, Stolk RP, de Jong FH, Pols HA, Hofman A, Breteler MM, Lamberts SW. A prospective study on cortisol, dehydroepiandrosterone sulfate, and cognitive function in the elderly. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1998; 83:3487-92.
46. Katz S, Morales AJ. Dehydroepiandrosterone (DHEA) and DHEA-sulfate (DS) as therapeutic options in menopause. *Semin Reprod Endocrinol* 1998; 16:161-70.

47. Keppel-Hesselink JM. Prasterone (dihydroepiandrosterone): a modern source of eternal youth?. *Ned Tijdschr Geneesk* 1997;141:2484-7.
48. Khorram O. DHEA: a hormone with multiple effects. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1996; 8:351-4.
49. Kirkwood TB. Ovarian ageing and the general biology of senescence. *Maturitas* 1998; 30:105-111.
50. Kokmen E, Ozekmekci FS, Cha RH, O'Brien PJ. Testing for apraxia in neurological patients: a descriptive study in two diverse cultures. *Eur. J. Neurol.* 1998; 5:175-180.
51. Kouchiyama S., Masuyama S, Shinozaki T, Kurono T, Sakuma T, Tatsumi K, Kimura H, Honda S, Kuriyama T. Prediction of the degree of nocturnal oxygen desaturation in sleep apnea syndrome by estimating the testosterone level. *Nippon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi* 27:941-945, 1989.
52. Labrie F, Belanger A, Cusan L, Gomez JL, Candas B. Marked decline in serum concentrations of adrenal C19 sex steroid precursors and conjugated androgen metabolites during aging. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1997; 82:2396-402.
53. Labrie F, Belanger A, Van LT, Labrie C, Simard J, Cusan L, Gomez JL, Candas B. DHEA and the intracrine formation of androgens and estrogens in peripheral target tissues: its role during aging. *Steroids* 1998; 63:322-8.
54. Lamberts SW, van der Beld AW, van der Lely AJ. The endocrinology of aging. *Science* 1997; 278:419-24.
55. León-Velarde F, Arregui A. Desadaptación a la vida en las grandes alturas. Lima: IFEA/UPCH. 1994:48-64.
56. León-Velarde, F., Ramos MA, Hernández JA, De Idiaquez D, Muñoz LS, Gaffo A, Córdova S, Durand D, Monge-C C. The role of menopause in the development of chronic mountain sickness. *Am. J. Physiol.* 272:R90-R94, 1997.
57. León-Velarde, F., Rivera-Chira M, Monge-CC. Gender differences in the physiopathological sequence which leads to chronic mountain sickness. In: *Progress in Mountain Medicine at high altitude.* (H, Ohno., T. Kobayashi, S. Masuyama, M. Nakashima, Eds). Tokorosawa: Japanese Society of Mountain Medicine, 1998: 143-148.
58. Lezak M. Neuropsychological assessment. Washington: American Psychological Association. 1987.
59. Luisi S, Tonetti A, Bernardi F, Casarosa E, Florio P, Monteleone P, Gemignani R, Petraglia F, Luisi M, Genazzani AR. Effect of acute corticotropin releasing factor on pituitary-adrenocortical responsiveness in elderly women and men. *J Endocrinol Invest* 1998; 21:449-53.
60. Matsumoto, A., Sandblom RE, Schoene RB, Lee KA, Giblin EC, Pierson DJ, Bremner WJ. Testosterone replacement in hypo-gonadal men: effects on obstructive sleep apnea, respiratory drives, and sleep. *Clin. Endocrinol.* 22:713-721, 1985.
61. Meldrum DR y col. Changes in circulating steroids with ageing in postmenopausal women. *Obstetrics and Gynecology* 1981; 57:624-628.
62. Moore, L.G., Asmus I, Curran L. Chronic Mountain Sickness: Gender and Geographic Variation. In: *Progress in Mountain Medicine at high altitude.* (H, Ohno., T. Kobayashi, S. Masuyama, M. Nakashima, Eds). Tokorosawa: Japanese Society of Mountain Medicine, 1998: 114-119.
63. Morales AJ, Nolan JJ, Nelson JC, Yen SSC. Effects of replacement dose of dehydroepiandrosterone in men and women of advancing age. *J. Clin Endocrinol Metab.* 1994; 78:1360-1367.
64. Morales AJ, Haubrich RH, Hwang JY, Asakura H, Yen SSC. The effect of six months treatment with a 100 mg daily dose of dehydroepiandrosterone (DHEA) on circulating sex steroids, body composition and muscle strength in age-advanced men and women. *Clinical Endocrinol.* 1998; 49:421-432.
65. Moran C, Knochelhauer E, Boots LR, Azziz R. Adrenal androgen excess in hyperandrogenism: relation to age and body mass. *Fertil. Steril.* 1999; 71:671-4.
66. Moriyama Y., Fisher JW. Effects of testosterone and erythropoietin on erythroid colony formation in human bone marrow cultures. *Blood* 1975; 45:665-670.
67. Nelson JF, Karelus K, Bergman MD, et al. Neuroendocrine involvement in aging: evidence from studies of reproductive aging and caloric restriction. *Neurobiol. Aging.* 1995; 16:837-843.
68. Okamoto K. Distribution of dehydroepiandrosterone sulfate and relationships between its level and serum

- lipid levels in a rural Japanese population. *J Epidemiol.* 1998; 8:285-91.
69. OMS. Research on the menopause in the 1990s. Geneva:WHO. 1996; 107 pp.
70. Ou, L.C., Sardella GL, Leiter JC, Brinck-Johnsen T, Smith RP. Role of sex hormones in development of chronic mountain sickness in rats. *J Appl Physiol* 77:427-433, 1994.
71. Parker CR Jr, Mixon RL, Brissie RM, Grizzle WE. Aging alters zonation in the adrenal cortex of men. *J Clin. Endocrinol. Metab.* 1997; 82:3898-901.
72. PERU (1997). Características de Salud de la Población: Encuesta Nacional de Hogares, 1996. Lima: Instituto Nacional de Estadística e Informática. 182 pp.
73. Peschle C., Rappaport IA, Sasso G, Condorelli M, Gordon AS. The role of estrogen in the regulation of erythropoietin production. *Endocrinol.* 1973;92: 358-362.
74. Phillips GB. Relationship between serum dehydroepiandrosterone sulfate, androstenedione, and sex hormones in men and women. *Eur J Endocrinol* 1996; 134:201-6.
75. Picón-Reátegui E. Efecto de la exposición crónica a la altura sobre el metabolismo de los hidratos de carbono. *Arch. Biol. Andina* 1966; 1:255-285.
76. Poehlman ET, Tchernof A. Traversing the menopause: changes in energy expenditure and body composition. *Coron. Artery Dis.* 1998; 9:799-803.
77. Rasmuson S, Nasman B, Eriksson S, Carlstrom K, Olsson T. Adrenal responsivity in normal aging and mild to moderate Alzheimer's disease. *Biol. Psychiatry* 1998; 43: 401-7.
78. Ravaglia G, Forti P, Maioli F, Boschi F, Bernardi M, Pratelli L, Pizzoferrato A, Gasbarrini G. The relationship of dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS) to endocrine-metabolic parameters and functional status in the oldest-old. Results from an Italian study on healthy free-living over-ninety-year-olds. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996; 81: 1173-8.
79. Ravindranath L, Little-Ihrig LL, Phillips HS, Ferrara N, Zeleznik AJ. Vascular endothelial growth factor messenger ribonucleic acid expression in the primate ovary. *Endocrinology* 1992; 131:254-260.
80. Richardson SJ. The biological basis of the menopause. *Bailliere's Clinical Endocrinology and Metabolism.* 1993; 7:1-16.
81. Roberts E. The importance of being dehydroepiandrosterone sulfate (in the blood of primates): a longer and healthier life?. *Biochem. Pharmacol.* 1999; 57:329-46.
82. Semezuk M. Selected endocrinological problems in mature and elderly men. *Ginekol Pol* 1998; 69:367-73.
83. Slayden SM, Crabbe L, Bae S, Potter HD, Azziz R, Parker CR Jr. The effect of 17 beta-estradiol on adrenocortical sensitivity, responsiveness, and steroidogenesis in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:519-24.
84. Snowdon DA. Early natural menopause and the duration of postmenopausal life. *J. Am. Geriatrics Soc.* 1990; 38: 402-408.
85. Snowdon DA, Kane RL, Beeson WL, y col. Is early natural menopause a biologic marker of health and aging?. *Am J Pub Health.* 1989; 79:709-714.
86. Soules MR, Battaglia DE, Klein NA. Inhibin and reproductive aging in women. *Maturitas* 1998; 30:193-204.
87. Svec F. Ageing and adrenal cortical function. *Baillieres Clin Endocrinol. Metab.* 1997; 11:271-287.
88. Tatsumi, K., Pickett CK, Jacoby CR, Weil JV, Moore LG. Role of endogenous female hormones in hypoxic chemosensitivity. *J Appl Physiol* 83: 1706-1710, 1997.
89. Te Velde ER, Dorland M, Broekmans FJ. Age at menopause as a marker of reproductive ageing. *Maturitas* 1998; 30:119-125.
90. Te Velde ER, Scheffer GJ, Dorland M, Broekmans FJ, Fauser BC. Developmental and endocrine aspects of normal ovarian aging. *Mol Cell Endocrinol.* 1998; 145:67-73.
91. Vandervoort AA, Kramer JF, Wharram ER. Eccentric knee strength of elderly females. *Journal of Gerontology.* 1990; 45:B125-128.
92. Vermeulen A. Juvenile hormones, reality or myth? *Verh K Acad Geneeskd Belg* 1997; 59:19-33.
93. Villena AE. Estudio endocrino-metabólico en varones ancianos de Lima (150 m) y Cusco (3400 m). *Acta Andina* 1994; 3:29-40.

94. von Holst T. Endocrinological changes in pre- and postmenopause. *Ther Umsch* 1994; 51:722-8.
95. Watson RR, Huls A, Araghini M, Chung S. Dehydroepiandrosterone and diseases of aging. *Drugs Aging* 1996; 9:274-91.
96. Westendorp RG, Kirkwood TB. Human longevity at the cost of reproductive success. *Nature* 1998; 396:743-6.
97. Willis L, Behrens M, Mack W, Chui H. Ideomotor apraxia in early Alzheimer's disease: time and accuracy measures. *Brain Cogn.* 1998; 38:220-33.
98. Wolf OT, Kudielka BM, Hellhammer DH, Hellhammer J, Kirschbaum C. Opposing effects of DHEA replacement in elderly subjects on declarative memory and attention after exposure to a laboratory stressor. *Psychoneuroendocrinology* 1998; 23:617-29.
99. Yen SS, Laughlin GA. Aging and the adrenal cortex. *Exp. Gerontol.* 1998; 33:897-910.
100. Zwain IH., Yen SS. Dehydroepiandrosterone: biosynthesis and metabolism in the brain. *Endocrinology* 1999; 140:880-7.